

# MIXTURE OF MEDICINE-OLIGOMER CONJUGATE CONTAINING POLYALKYLENE GLYCOL, APPLICATION OF THE SAME, AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

Publication number: JP2003104913 (A)

Publication date: 2003-04-09

Inventor(s): EKWURIBE NNOCHIRI N; PRICE CHRISTOPHER H;  
ANSARI ASLAM M; ODENBAUGH AMY L \*

Applicant(s): NOBEX CORP \*

Classification:









- international: **A61K38/00; A61K38/22; A61K39/385; A61K47/34;  
A61K47/48; A61P43/00; A61P5/00; C07K1/107;  
A61K38/00; A61K38/22; A61K39/385; A61K47/34;  
A61K47/48; A61P43/00; A61P5/00; C07K1/00; (IPC1-  
7): A61K38/00; A61K38/22; A61K47/34; A61K47/48;  
A61P43/00; A61P5/00**

- European: A61K39/385; A61K47/48H4P; C07K1/107D4

Application number: JP20010317307 20011015

Priority number(s): US20010873797 20010604; US20050031108 20050107

## Also published as:

 WO02098446 (A1)  
 US2003228275 (A1)  
 US6858580 (B2)  
 US2006153801 (A1)  
 US2008312135 (A1)  
 US2005136032 (A1)  
 EP1404355 (A1)  
 BR0106401 (A)

<< |>>

## Abstract of JP 2003104913 (A)

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a non-polydispersed mixture of medicine-oligomer conjugates containing a polyalkylene glycol. **SOLUTION:** This non-polydispersed mixture contains conjugates, wherein each of the conjugates contains the medicament which is bonded to the oligomer containing a polyalkylene glycol component. The mixture exhibits higher in vivo activity than a polydispersed mixture comprising similar conjugates. Further, the mixture is more effective in persistence of an in vitro model of intestinal digestion than the polydispersed mixture comprising the similar conjugates. Thus, the mixture gives a lower coefficient of variation between subjects than the polydispersed mixture comprising the similar conjugates.

\*\*\*\*\*  
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-104913

(P2003-104913A)

(43) 公開日 平成15年4月9日(2003.4.9)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F i	テラコート <sup>®</sup> (参考)
A 6 1 K 47/48		A 6 1 K 47/48	4 C 0 7 6
38/00		47/34	4 C 0 8 4
38/22		A 6 1 P 5/00	
47/34		43/00	1 1 1
A 6 1 P 5/00		A 6 1 K 37/02	
審査請求 未請求 請求項の数103 O L 外国語出願 (全308頁) 最終頁に続く			

(54) 出願番号 特願2001-317307(P2001-317307)

(22) 出願日 平成13年10月15日(2001.10.15)

(31) 優先権主張番号 0 9 / 8 7 3 7 9 7

(32) 優先日 平成13年6月4日(2001.6.4)

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 501063276

ノベックス・コーポレーション  
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州27709  
 -3840, リサーチ・トライアングル・パーク,  
 ポスト・オフィス・ボックス 13940

(72) 発明者  
 スノキリ・エヌ・エクウリベ  
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州27511,  
 ケアリー, コルツゲイト・ドライブ 216

(74) 代理人 100099623

弁理士 奥山 尚一 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリアルキレングリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の混合物、その使用及びその製造方法

## (57) 【要約】

【課題】 ポリアルキレングリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の非多分散混合物を提供すること。

【解決手段】 混合物中の各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合された薬物を含んでいる結合体の非多分散混合物が開示される。混合物は同様の結合体の多分散混合物に比べより高いインビトロ消化のインビトロモデルでの残存に際し、より効果的である。混合物は同様の多分散混合物に比べ、被験者間変動が低くなる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 結合物の実質的に単分散の混合物であって、各結合物がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合する薬物を含んでいる混合物。

【請求項2】 前記ポリアルキレングリコール成分が少なくとも2、3、又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項3】 前記ポリアルキレングリコール成分が少なくとも5又は6個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項4】 前記ポリアルキレングリコール成分が少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項5】 前記オリゴマーが薬物と共有結合している、請求項4に記載の混合物。

【請求項6】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項4に記載の混合物。

【請求項7】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項4に記載の混合物。

【請求項8】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項7に記載の混合物。

【請求項9】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項8に記載の混合物。

【請求項10】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項7に記載の混合物。

【請求項11】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項10に記載の混合物。

【請求項12】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合物が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項11に記載の混合物。

【請求項13】 前記混合物中の結合物の少なくとも96、97、98又は99パーセントが同一分子量を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項14】 前記混合物が単分散の混合物である、請求項1に記載の混合物。

【請求項15】 前記混合物が実質的に純粋な単分散の混合物である、請求項1に記載の混合物。

【請求項16】 前記混合物中の結合物の少なくとも96、97、98又は99パーセントが同一分子量及び同一分子構造を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項17】 前記混合物が純粋な単分散の混合物である、請求項1に記載の混合物。

【請求項18】 前記オリゴマーが薬物と共有結合している、請求項17に記載の混合物。

【請求項19】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項17に記載の混合物。

【請求項20】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項17に記載の混合物。

【請求項21】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項20に記載の混合物。

【請求項22】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項21に記載の混合物。

【請求項23】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項20に記載の混合物。

【請求項24】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項23に記載の混合物。

【請求項25】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合物が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項24に記載の混合物。

【請求項26】 前記混合物が、混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合物の多分散混合物のインビトロ活性に比べより大きなインビトロ活性を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項27】 前記混合物が、混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合物の多分散混合物のインビトロ活性に比べより大きなインビトロ活性を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項28】 前記混合物が、混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合物の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性に比べ、キモトリプシンによる分解に対し高い抵抗性を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項29】 前記混合物が、混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合物の多分散混合物の被験者間変動に比べ、より低い被験者間変動を有する、請求項1に記載の混合物。

【請求項30】 前記薬物がポリペプチドである、請求項1に記載の混合物。

【請求項31】 前記ポリペプチドが、脂質質刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラトステチンペプチド、アミリンペプチド、アミロイドβ-タンパク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、抗生物質ペプチド、抗原性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アポトーシス関連ペプチド、心筋性ナトリウム利尿ペプチド、養細胞ペプチド、ボンベシンペプチド、骨GLAペプチド、ブラジキニンペプチド、脂質ナトリウム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、CARTRペプチド、カソモルフィンペプチド、走化性ペプチド、コレシステリニンペプチド、コロニー刺激因子ペプチド、コルチコトロピン放出因子ペプチド、コルチステチンペプチド、サイトキン

ベプチド、デルモルフィンベプチド、ダイノルフィンベ  
 ペプチド、エンドルフィンベプチド、エンドセリンベプチ  
 ド、E T a 受容体拮抗ベプチド、E T b 受容体拮抗ベ  
 ペプチド、エンケファリンベプチド、フィロネクチンベ  
 ペプチド、ガラニンベプチド、ガストリンベプチド、グルカ  
 ゴンベプチド、G n - R H 会合ベプチド、成長因子ベ  
 ペプチド、成長ホルモンベプチド、G T P - 結合タンパク質  
 フラグメントベプチド、グアニニンベプチド、インヒビ  
 ンベプチド、インスリンベプチド、インターロイキンベ  
 ペプチド、ラミニンベプチド、レプチンベプチド、ロイコ  
 キニンベプチド、黄体形成ホルモン放出ホルモンベ  
 ペプチド、マストバランベプチド、M C D ベプチド、メラニ  
 ン細胞刺激ホルモンベプチド、モルフィセプチンベ  
 ペプチド、モチリンベプチド、神経ペプチド、神経ベプチド Y  
 ベプチド、神経伝達因子ベプチド、オレキシンベプチ  
 ド、オピオイドベプチド、オキシトシンベプチド、P A  
 C A P ベプチド、バンクレアスタンベプチド、降血糖  
 リベプチド、副甲状腺ホルモンベプチド、副甲状腺ホル  
 モン関連ベプチド、ベプチド T ベプチド、プロラクチン  
 放出ベプチド、ベプチド Y Y ベプチド、レニン嫌質  
 ベプチド、セクレチンベプチド、ソマトスタチンベ  
 ペプチド、サブスタンス P ベプチド、タキニンベプチド、甲  
 状腺刺激ホルモン放出ホルモンベプチド、トキシベ  
 ペプチド、血管作動性腸管ベプチド、バソプレッシンベ  
 ペプチド、及びウイルス関連ベプチドから成る群から選択され  
 る、請求項 3 0 に記載の混合物。

【請求項 3 2】 前記オリゴマーがポリベプチドの求核  
 性残基に共有結合している、請求項 3 1 に記載の混合  
 物。

【請求項 3 3】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含  
 む、請求項 3 1 に記載の混合物。

【請求項 3 4】 前記ポリアルキレングリコール成分が  
 低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請  
 求項 3 1 に記載の混合物。

【請求項 3 5】 前記低級アルキルポリアルキレングリ  
 コール成分がポリエチレングリコール成分である、請求  
 項 3 4 に記載の混合物。

【請求項 3 6】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含  
 む、請求項 3 5 に記載の混合物。

【請求項 3 7】 前記低級アルキルポリアルキレングリ  
 コール成分がポリプロピレングリコール成分である、請  
 求項 3 4 に記載の混合物。

【請求項 3 8】 前記ポリプロピレングリコール成分が  
 均一である、請求項 3 7 に記載の混合物。

【請求項 3 9】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いて  
 おり、そして前記結合体が水溶性であり及び生物膜を通  
 過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項  
 3 8 に記載の混合物。

【請求項 4 0】 前記オリゴマーが薬物に共有結合して  
 いる、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 4 1】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含  
 む、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 4 2】 前記ポリアルキレングリコール成分が  
 低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請  
 求項 1 に記載の混合物。

【請求項 4 3】 前記低級アルキルポリアルキレングリ  
 コール成分がポリエチレングリコール成分である、請求  
 項 4 2 に記載の混合物。

【請求項 4 4】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含  
 む、請求項 4 3 に記載の混合物。

【請求項 4 5】 前記低級アルキルポリアルキレングリ  
 コール成分がポリプロピレングリコール成分である、請  
 求項 4 2 に記載の混合物。

【請求項 4 6】 前記ポリプロピレングリコール成分が  
 均一である、請求項 4 5 に記載の混合物。

【請求項 4 7】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いて  
 おり、そして前記結合体が水溶性であり及び生物膜を通  
 過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項  
 4 6 に記載の混合物。

【請求項 4 8】 前記各結合体が複数のオリゴマーを含  
 む、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 4 9】 前記複数のオリゴマー中の各オリゴマ  
 ーが均一である、請求項 4 8 に記載の混合物。

【請求項 5 0】 前記オリゴマーが、非加水分解性結合  
 により薬物と共有結合している第 1 ポリアルキレングリ  
 コール成分及び加水分解性結合により第 2 ポリアルキ  
 レングリコール成分に共有結合している第 2 ポリアルキ  
 レングリコール成分を含む、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 5 1】 前記オリゴマーが第 2 ポリエチレン  
 グリコール成分に共有結合している親油性成分を更に含  
 む、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 5 2】 前記結合体が、各結合体が水溶性であ  
 り且つ生物膜を通過できる様に、それぞれ両親媒性に平  
 衡化されている、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 5 3】 請求項 1 に記載の混合物及び薬学上許  
 容できるキャリアーを含む、医薬品組成物。

【請求項 5 4】 それぞれがポリアルキレングリコール  
 成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の混  
 合物であって、前記混合物が標準偏差約 2.2 ダルトン未  
 満の分子重量分布を有する混合物。

【請求項 5 5】 前記分子重量分布の標準偏差が約 1.4  
 ダルトン未満である、請求項 5 4 に記載の混合物。

【請求項 5 6】 前記分子重量分布の標準偏差が約 1.1  
 ダルトン未満である、請求項 5 4 に記載の混合物。

【請求項 5 7】 前記ポリアルキレングリコール成分が  
 低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請  
 求項 5 4 に記載の混合物。

【請求項 5 8】 前記低級アルキルポリアルキレングリ  
 コール成分が少なくとも 7 個のポリアルキレングリコ  
 ルサブユニットを有する、請求項 5 7 に記載の混合物。

【請求項59】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項57に記載の混合物。

【請求項60】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項59に記載の混合物。

【請求項61】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項57に記載の混合物。

【請求項62】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項61に記載の混合物。

【請求項63】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項62に記載の混合物。

【請求項64】 前記薬物が、副腎皮質刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラスタチンペプチド、アミリンペプチド、アミロイドβ-タンパク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、抗生物質ペプチド、抗原性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アポトーシス関連ペプチド、心毒性ナトリウム利尿ペプチド、癌細胞ペプチド、ホソベンペプチド、骨G L Aペプチド、ブラジキニンペプチド、脳ナトリウム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、C A R Tペプチド、カソモルフィンペプチド、走化性ペプチド、コレシストキニンペプチド、コリノ刺激因子ペプチド、コルチコトロピン放出因子ペプチド、コルチスタチンペプチド、サイトキンペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、E T A受容体拮抗ペプチド、E T B受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィブロネクチンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グルカゴンペプチド、G n- R H会合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、G T P-結合タンパク質フラグメントペプチド、グアニリンペプチド、インヒビリンペプチド、インスリンペプチド、インターロキンペプチド、ラミニンペプチド、レプチンペプチド、ロイコニンペプチド、黄体形成ホルモン放出ホルモンペプチド、マストパラニンペプチド、M C Dペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセプチンペプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチドYペプチド、神経性因子ペプチド、オレキニンペプチド、オピオイドペプチド、オキシトシンペプチド、P A C A Pペプチド、バンクレアスタチンペプチド、降糖ホルモンペプチド、前甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチドTペプチド、プロラクチン-放出ペプチド、ペプチドY Yペプチド、レニン阻害ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチンペプチド、サブスタンスPペプチド、タキニンペプチド、甲

状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド、トキシンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、バソプレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから成る群から選択されるポリペプチドである、請求項54に記載の混合物。

【請求項65】 それぞれの結合体がポリアルキレングリコール成分を含むポリマーに結合した薬物を含む結合体の混合物であって、前記混合物が10、000より大きい分散係数(DC)：

【数1】

$$DC = \frac{\left( \sum_{i=1}^n N_i M_i \right)^2}{\sum_{i=1}^n N_i M_i^2 - \left( \sum_{i=1}^n N_i \right)^2}$$

(式中、nがサンプル中の異なる分子の数であり、N<sub>i</sub>がサンプル中i番目の分子の数でありM<sub>i</sub>がi番目の分子の質量である)を有する混合物。

【請求項66】 前記分散係数が100、000より大きい、請求項65に記載の混合物。

【請求項67】 前記分散係数が500、000より大きい、請求項65に記載の混合物。

【請求項68】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項65に記載の混合物。

【請求項69】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分が少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項68に記載の混合物。

【請求項70】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項68に記載の混合物。

【請求項71】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項70に記載の混合物。

【請求項72】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項68に記載の混合物。

【請求項73】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項72に記載の混合物。

【請求項74】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項73に記載の混合物。

【請求項75】 前記薬物が、副腎皮質刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラスタチンペプチド、アミリンペプチド、アミロイドβ-タンパク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、抗生物質ペプチド、抗原性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アポトーシス関連ペプチド、心毒性ナトリウム利尿ペプチド、癌細胞ペプチド、ホソベンペプチド、骨G L Aペプチド、ブラジキニンペプチド、脳ナトリウ

ム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、CARPペプチド、カゾモフィンペプチド、走化性ペプチド、コレシトキニンペプチド、コロニ-刺激因子ペプチド、カルチコルチロビン放出因子ペプチド、カルチスタチンペプチド、サイトキンペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、ETa受容体拮抗ペプチド、ETB受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィロネクテンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グルカゴンペプチド、GnRH会合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、GTP-結合タンパク質ラグメントペプチド、グアニリンペプチド、インヒビンペプチド、インスリンペプチド、インターロイキンペプチド、ラミニンペプチド、レプチンペプチド、ロイコキニンペプチド、黄体形成ホルモン-放出ホルモンペプチド、マストバランペプチド、MCDペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセプチンペプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチドYペプチド、神経性因子ペプチド、オレキシンペプチド、オピオイドペプチド、オキシトシンペプチド、PACAPペプチド、バンクレアスタチンペプチド、脾臓ポリペプチド、副甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチドTペプチド、プロラクチン-放出ペプチド、ペプチドYYペプチド、レニン銀質ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチンペプチド、サブスタンスPペプチド、タキキニンペプチド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド、トキシンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、バソプレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから成る群から選択されるポリペプチドである、請求項65に記載の混合物。

【請求項76】 それぞれの結合体がオリゴマーに結合した薬物を含み且つ同一数のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、結合体の混合物。

【請求項77】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項76に記載の混合物。

【請求項78】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分が少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項77に記載の混合物。

【請求項79】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項77に記載の混合物。

【請求項80】 前記オリゴマーが更に親油性成分を含む、請求項79に記載の混合物。

【請求項81】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項77に記載の混合物。

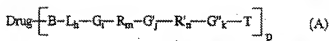
【請求項82】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項81に記載の混合物。

【請求項83】 前記オリゴマーが親油性成分を欠いており、そして前記結合体が水溶性であり、生物膜を通過可能である様に両親媒性に平衡化されている、請求項82に記載の混合物。

【請求項84】 前記薬物が、脂質膜刺激ホルモンペプチド、アドレノメジュリンペプチド、アラスタチンペプチド、アミリンペプチド、アミロイドβ-タンパク質ラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、抗生物質ペプチド、抗腺性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アポトーシス関連ペプチド、心筋性ナトリウム利尿ペプチド、糞腸管ペプチド、ボンベシンペプチド、骨G LAペプチド、ブライキニンペプチド、脳ナトリウム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、カルチコルチロビン放出因子ペプチド、走化性ペプチド、コレシトキニンペプチド、コロニ-刺激因子ペプチド、カルチコルチロビン放出因子ペプチド、カルチスタチンペプチド、サイトキンペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、ETa受容体拮抗ペプチド、ETB受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィロネクテンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グルカゴンペプチド、GnRH会合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、GTP-結合タンパク質ラグメントペプチド、グアニリンペプチド、インヒビンペプチド、インスリンペプチド、インターロイキンペプチド、ラミニンペプチド、レプチンペプチド、ロイコキニンペプチド、黄体形成ホルモン-放出ホルモンペプチド、マストバランペプチド、MCDペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセプチンペプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチドYペプチド、神経性因子ペプチド、オレキシンペプチド、オピオイドペプチド、オキシトシンペプチド、PACAPペプチド、バンクレアスタチンペプチド、脾臓ポリペプチド、副甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチドTペプチド、プロラクチン-放出ペプチド、ペプチドYYペプチド、レニン銀質ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチンペプチド、サブスタンスPペプチド、タキキニンペプチド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド、トキシンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、バソプレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから成る群から選択されるポリペプチドである、請求項76に記載の混合物。

【請求項85】 各結合体が同一分子量を有し、且つ次式：

【化1】



(式中：Bが結合成分であり；Lがリンカー成分であり；G、G'及びG''が個々に選択されたスペーサー成分であり；Rが親油性成分であり、R'がポリアルキレングリコール成分であるか、又はR'が親油性成分であり、Rがポリアルキレングリコール成分であり；Tが末端成分であり；h、i、j、k、m及びnは、Rがポリアルキレングリコール成分である場合には個々に0又は1であり；mは1であり、そしてR'がポリアルキレングリコール成分である場合にはnは1であり；pが1から薬物上にある求核性残基の数までの整数である）を有する、結合体の混合物。

【請求項86】 前記ポリアルキレングリコール成分が低級アルキルポリアルキレングリコール成分である、請求項85に記載の混合物。

【請求項87】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分が少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、請求項86に記載の混合物。

【請求項88】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリエチレングリコール成分である、請求項86に記載の混合物。

【請求項89】 Rがポリエチレングリコール成分であり；R'が親油性成分であり；n及びmが1であり；i、j及びkが0である、請求項88に記載の混合物。

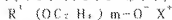
【請求項90】 Rが親油性成分であり；R'がポリエチレングリコール成分であり；n及びmが1であり；i、j及びkが各々0である、請求項88に記載の混合物。

【請求項91】 前記低級アルキルポリアルキレングリコール成分がポリプロピレングリコール成分である、請求項86に記載の混合物。

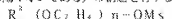
【請求項92】 前記ポリプロピレングリコール成分が均一である、請求項91に記載の混合物。

【請求項93】 Rがポリプロピレングリコール成分であり；mが1であり；i、j、k及びnがそれぞれ0であり；そして混合物中の各結合体が、各結合体が水溶性であり且つ生物膜を通過できる様に両親水性に平衡化されている、請求項92に記載の混合物。

【請求項94】 前記薬物が、副腎皮質刺激ホルモンペプチド、アドレナレギュリンペプチド、アラスタチンペプチド、アミンペプチド、アミロイドβ-タンパク質フラグメントペプチド、アンジオテンシンペプチド、\*



(式中、R<sup>1</sup>はH又は親油性成分であり；mは1〜25であり；そしてX<sup>+</sup>は陽イオンである)の構造を有する\*



(式中、R<sup>1</sup>はH又は親油性成分であり；nは1〜25である)の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の

\* 抗生物質ペプチド、抗菌性ポリペプチド、抗微生物ペプチド、アポトーシス関連ペプチド、心房性ナトリウム利尿ペプチド、養細胞ペプチド、ボンベンシペプチド、骨G<sub>1</sub>Aペプチド、ブライキニンペプチド、脳ナトリウム利尿ペプチド、C-ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニンペプチド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、CAR<sub>1</sub>ペプチド、カソモルフィンペプチド、走化性ペプチド、コレシストキニンペプチド、コリニク刺激因子ペプチド、コレチコルトロピド放出因子ペプチド、コレチコルチンペプチド、サイトキニンペプチド、デルモルフィンペプチド、ダイノルフィンペプチド、エンドルフィンペプチド、エンドセリンペプチド、ET<sub>a</sub>受容体拮抗ペプチド、ET<sub>b</sub>受容体拮抗ペプチド、エンケファリンペプチド、フィブロネクチンペプチド、ガラニンペプチド、ガストリンペプチド、グルカゴンペプチド、G<sub>n</sub>-RH会合ペプチド、成長因子ペプチド、成長ホルモンペプチド、GTP-結合タンパク質フラグメントペプチド、グアニリンペプチド、インヒビリンペプチド、インスリンペプチド、インターロイキンペプチド、ラミニンペプチド、レプチンペプチド、ロイコキニンペプチド、黄体形成ホルモン放出ホルモンペプチド、マストバランペプチド、MCDペプチド、メラニン細胞刺激ホルモンペプチド、モルフィセピンペプチド、モチリンペプチド、神経ペプチド、神経ペプチドYペプチド、神経因子ペプチド、オレキシンペプチド、オピオイドペプチド、オキストシンペプチド、PACAPペプチド、バンクレラストチンペプチド、甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモンペプチド、副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ペプチドTペプチド、プロラクチン放出ペプチド、ペプチドYYペプチド、レニン装置ペプチド、セクレチンペプチド、ソマトスタチンペプチド、サブスタンスPペプチド、タキニンペプチド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンペプチド、トキシネンペプチド、血管作動性腸管ペプチド、バソプレッシンペプチド、及びウイルス関連ペプチドから成る群から選択されるポリペプチドである、請求項85に記載の混合物。

【請求項95】 各結合体がポリエチレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む、結合体の実質的に単分散の混合物を合成する工程であって、前記工程が、式I：



\* 化合物を含む実質的に単分散の混合物と、式II：



混合物とを、式III：

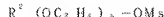
11



の構造を有するポリマーを含む実質的に単分散の混合物を生じるのに十分な条件下に反応させ、

式ⅠⅠのポリマーを含む実質的に単分散の混合物を活性化し、薬物と反応できる活性化ポリマーの実質的に単分散の混合物を提供し、

各結合体が  $m+n$  個のサブユニットを有するポリエチレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の実質的に単分散の混合物を生じるのに十分な条件下に、活性化ポリマーの実質的に単分散の混合物と薬物の実質的に単分散の混合物とを反応させることを含む、工程。

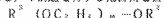


の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を提供するのに十分な条件下に反応させることを更に含む、請求項 95 に記載の工程。

【請求項 100】 式ⅠⅠ：



(式中、 $R^1$  はベンジル、トリチル又は THP であり、 $X^+$  は陽イオンである) の構造を有する化合物を含む★20



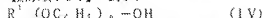
の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を生じるのに十分な条件下に反応させ、

式ⅠⅠの構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を、式ⅠⅠ：

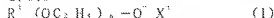


の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を提供するのに十分な条件下に反応させることを更に含む、請求項 95 に記載の工程。

【請求項 101】 式ⅠⅠⅠ：



の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を、式ⅠⅠ：



の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物を生じるのに十分な条件下に反応させることを更に含む、請求項 95 に記載の工程。

【請求項 102】 実質的に単分散の混合物の活性化は、前記式ⅠⅠⅠのポリマーの実質的に単分散の混合物と  $N$ -ヒドロキシスクシンイミドとを反応させ、薬物と反応できる活性化ポリマーを生じることを含む、請求項 95 に記載の工程。

【請求項 103】 前記薬物がポリペプチドであり、前記活性化ポリマーの実質的に単分散の混合物と、ポリペプチドの実質的に単分散の混合物との反応が、活性化ポリマーの実質的に単分散の混合物とポリペプチドの 1又はそれ以上のアミノ官能基とを反応させて、結合体の実質的に単分散の混合物を提供することを含み、各結合体は、 $m+n$  個のサブユニットを有するポリエチレングリ

12

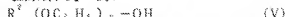
(ⅠⅠⅠ)

※【請求項 96】 前記  $R^1$  が脂肪酸成分又は脂肪酸成分のエステルである、請求項 95 に記載の工程。

【請求項 97】 前記脂肪酸成分又は脂肪酸成分のエステルが、少なくとも 5 個の炭素原子の長さのアルキル成分を含む、請求項 96 に記載の工程。

【請求項 98】  $R^1$  がメチル基である、請求項 95 に記載の工程。

【請求項 99】 式ⅠⅠ：



10 (ⅠⅠⅠ) の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物とメタンスルホニルハロゲン化物とを、式ⅠⅠⅠ：



※  $R^2 - OMs$  (ⅠⅠⅠ)

(式中の  $R^2$  は親油性成分である) の構造を有する化合物を含む実質的に単分散の混合物と、式ⅠⅠⅠⅠ：



★実質的に単分散の混合物とを、式ⅠⅠⅠⅠⅠ：



含む、請求項 95 に記載の工程。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は薬物-オリゴマー結合体に関する。

【0002】

【従来の技術】タンパク質及びポリペプチドのような医薬活性分子は、薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物を提供することを目的としてポリエチレングリコールの多分散混合物又はポリマーを含むポリエチレングリコールの多分散混合物と結合されてきた。例えば Davisらの米国特許第 4, 179, 337 号は、インスリンのようなポリペプチドと例えばユニオンカーバイド社 (Union Carbide) より供給されている MPEG-1900 及び MPEG-5000 のような各種ポリエチレングリコールとの結合を提案している。Greenwald の米国特許第 5, 567, 422 号は生物学的に活性な核糖と、5, 000 ダルトンの数平均分子量を有する  $m$ -PEG-OH (ユニオンカーバイド) との結合を提案している。Greenwald の米国特許第 5, 405, 877 号は、ウシヘモグロビンと、5, 000 ダルトンの数平均分子量を有する  $m$ -PEG カルボン酸を使用し調製されたチアソリジンチオン活性化 PEG と反応させることを提案している。Erkworth の米国特許第 5, 359, 030 号は、インスリンのようなポリペプチドとポリエチレングリコール修飾グリコ脂質ポリマー及びポリエチレングリコール修飾脂肪酸ポリマーとを結合させることを提案する。この特許では、各組せしより生ずるポリマーの数平均分子量は約 5



0 から約 10,000 ダルトンの範囲であることが好ましい。PEG は典型的にはエチレンオキシドの塩基触媒型環鎖重合により作られる。反応は、エチレングリコールにエチレンオキシドを、触媒としての水酸化カリウムと共に加えることで開始される。このプロセスは所定の分子量範囲内にある数平均分子量を有するポリエチレングリコールオリゴマーの多分散混合物を生ずる。例えばウイスコンシン州、ミルウォーキーのシグマアルドリッチ社より発売されている PEG 製品は、PEG 400 (M<sub>n</sub> 380-420) ; PEG 1,000 (M<sub>n</sub> 950-1,050) ; PEG 1,500 (M<sub>n</sub> 1,400-1,600) 及び PEG 2,000 (M<sub>n</sub> 1,900-2,200) のような多分散混合物の形で提供される。

#### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】ポリアルキレングリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の非多分散混合物の提供が望まれる。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の実施形態によるポリアルキレングリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の混合物は、同様の結合体の多分散混合物にあって本発明による混合物と同一数平均分子量を有する多分散混合物に比べ、より高いインピボ活性を有する。この高活性の結果、必要とされる投与量は少なくなるだろう。さらに、本発明の実施形態によるポリアルキレングリコールを含む薬物-オリゴマー結合体の混合物は、同様の結合体の多分散混合物に比べ被験者間での変動を小さくするだろう。

【0005】本発明の実施形態によれば、ポリエチレングリコール成分を含んでいるオリゴマーに結合された薬物をそれぞれが含んでいる結合体の実質的単分散混合物が提供される。混合物は好ましくは単分散の混合物であり、より好ましくは純粋な単分散の混合物である。ポリアルキレングリコール成分は、好ましくは少なくとも 2、3 又は 4 個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。最も好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は、少なくとも 7 個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。ポリアルキレングリコール成分は好ましくはポリエチレングリコール成分又はポリプロピレングリコール成分である。オリゴマーは好ましくは親油性成分を更に含む。結合体は好ましくは、結合体が水溶性であり且つ生物膜を通過できる様に両親媒性に平衡化されている。オリゴマーは非加水分解性結合により薬物と共有結合している第 1 ポリアルキレングリコール成分及び加水分解性結合によって第 2 ポリアルキレングリコール成分と共有結合している第 2 ポリアルキレング

リコール成分を含んでよい。

【0006】本発明の別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含んでいる結合体の実質的単分散混合物にあって、混合物が実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有している薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピボ活性に比べてより大きなインピボ活性を有している実質的単分散混合物が提供される。

【0007】本発明の別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含んでいる結合体の実質的単分散混合物にあって、混合物が実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインピボ活性に比べてより大きなインピボ活性を有している実質的単分散混合物が提供される。

【0008】本発明の別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の実質的単分散混合物にあって、混合物が実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性と比べた場合にキモトリプシンによる分解に対し高い抵抗性を有している実質的単分散の混合物が提供される。

【0009】本発明のさらに別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の実質的単分散混合物にあって、混合物が実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマーの多分散混合物の被験者間変動に比べ、より小さい被験者変動を有している結合体の実質的単分散混合物が提供される。

【0010】本発明の更に別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の混合物にあって、混合物が約 22 ダルトンより小さい標準偏差を有する分子量分布を有している結合体の混合物が提供される。

【0011】本発明の更に別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む結合体の混合物にあって、混合物が 10,000 より大きな分散係数 (DC) を有するものであり、DC が

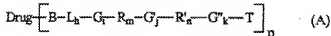
【数 2】

$$DC = \frac{\left( \sum_{i=1}^n N_i M_i \right)^2}{\sum_{i=1}^n N_i M_i^2 \sum_{i=1}^n M_i - \left( \sum_{i=1}^n N_i M_i \right)^2}$$

(式中：n がサンプル中の異なる分子の数であり；N<sub>i</sub> がサンプル中にある i 番目の分子の数であり；そして M<sub>i</sub> が i 番目の分子の質量である。) である結合体の混合

物が提供される。

【0012】本発明の別の実施形態によれば、各結合体がオリゴマーに結合した架橋を含み、同一の数のポリアルキレングリコールサブユニットを有する、結合体の混合物を提供される。



(式中：Bが結合成分であり；Lがリンカー成分であり；G、G'及びG''が個々に選択されたスパーサー成分であり；Rが親油性成分でありR'がポリアルキレングリコール成分であるか、又はR'が親油性成分でありRがポリアルキレングリコール成分であり；Tが末端成分であり；h、i、j、k、m及びnはRがポリアルキレングリコール成分である場合には独立に0又は1であり；mは1であり、そしてR'がポリアルキレングリコール成分である場合にはnは1であり；pが1から薬物上にある求核性残基の数までの整数である)を有する、結合体の混合物が提供される。

【0014】本発明の結合体の混合物を含む医薬品組成物及びそれら医薬品組成物の有効量を投与することで治療を必要としている被験者の病的状態を治療する方法も提供される。さらに、このような結合体混合物を合成する方法が提供される。

【0015】本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の混合物は、通常の多分散性薬物オリゴマー結合体の混合物に比べた場合のインビトロ活性の増加及び/又は被験者間変動の低下、及び/又はキモトリプシンによる分解の低下を提供する。

【0016】

【発明の実施の形態】本発明はここに記載の好適実施形態に関し記述されるだろう。しかし、これらの実施形態は、発明を例示することを目的とするものであり、クレームにより規定される発明の範囲を限定することを意図しないことを理解すべきである。

【0017】ここに使用される場合、用語「非多分散」は、Davisらの米国特許第4,179,337号；Greenwaldの米国特許第5,567,422号；Greenwaldらの米国特許第4,405,877号；及びEkwuribeの米国特許第5,359,030号に記載の多分散混合物と対照的である分散性を有する化合物の混合物を記載するのに用いられる。

【0018】ここで使用されるように、用語「実質的な単分散」は混合物中の化合物の少なくとも約95%が同一分子量を有する化合物の混合物を記載するのに用いられる。

【0019】ここで使用されるように、用語「単分散」は混合物中の化合物の約100%が同一分子量を有する化合物の混合物を記載するのに用いられる。

【0020】ここで使用されるように、用語「実質的に

※【0013】本発明の更に別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を有し、且つ次式：

【化2】

純粋な単分散」は、混合物中の化合物の少なくとも約95%が同一分子量及び同一分子構造を有する化合物の混合物であることを記載するのに用いられる。従って、実質的に純粋な単分散の混合物は実質的な単分散の混合物であるが、実質的な単分散混合物は必ずしも実質的に純粋な単分散の混合物ではない。

【0021】ここで使用されるように、用語「純粋な単分散」は混合物中の化合物の約100%が同一分子量及び同一分子構造を有する化合物の混合物であることを記載するのに用いられる。即ち純粋な単分散の混合物は単分散の混合物であるが、単分散の混合物は必ずしも純粋な単分散の混合物ではない。

【0022】ここで使用されるように、用語「重量平均分子量」は、混合物中のある分子の重量率に、混合物中の各分子の分子質量をかけた積の合計として定義される。「重量平均分子量」はシンボルM<sub>w</sub>で表される。

【0023】ここで使用されるように、用語「数平均分子量」は、混合物の総重量を混合物中の分子数で除したものと定義され、シンボルM<sub>n</sub>で表される。

【0024】ここで使用されるように、用語「分散指数」(DC)は次式：

30 【数3】

$$DC = \frac{\left( \sum_{i=1}^n N_i M_i \right)^2}{\sum_{i=1}^n N_i M_i^2 \sum_{i=1}^n N_i - \left( \sum_{i=1}^n N_i M_i \right)^2}$$

(式中、nはサンプル中の異なる分子の数であり；N<sub>i</sub>はサンプル中にあるi番目の分子の数であり；そしてM<sub>i</sub>はi番目の分子の質量である)により規定される。

【0025】ここで使用されるように、用語「被験者内変動」は、異なる時間に被験者に同一用量の薬物又は医薬品組成物を投与した場合の、同一被験者間に生じた活性の変動を意味する。

【0026】ここで使用されるように、用語「被験者間変動」は、各被験者に同一用量の特定薬物又は医薬品組成物を投与した場合の、2又はそれ以上の被験者間に生じる活性の変動を意味する。

【0027】ここで使用されるように、「ポリアルキレングリコール」はポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール及びポリブチレングリコールのような直

鎖型は枝分かれ型ポリアルキレングリコールポリマーを表し、ポリアルキレングリコールのモノアルキルエーテルを含む。用語「ポリアルキレングリコールサブユニット」は単一のポリアルキレングリコール単位を意味する。例えば、ポリエチレングリコールサブユニットは $-O-CH_2-CH_2-O-$ である。

【0028】ここで使用されるように、用語「親油性」は、脂肪中への溶解能及び/又は生物膜を貫通する、相互作用する及び/又は横切る能力を意味し、用語「親油性成分」又は「親油性」は親油性及び/又は別の化学成分に結合した時にその化学成分の親油性を増加させる物質を意味する。親油性成分の例にはアルキル、脂肪酸、脂肪酸エステル、コレステリル、アダマンチル等があるが、これらに限定されない。

【0029】ここで使用されるように、用語「低級アルキル」は1ないし5個の炭素原子を有する置換型又は非置換型アルキル成分を表す。

【0030】ここで使用されるように、用語「高級アルキル」は6個以上の炭素原子を有する置換型又は非置換型アルキル成分を表す。

【0031】ここで使用されるように、用語「薬物」は、本発明の方法で結合可能である治療化合物を表す。本発明に有用な治療化合物の代表的な限定分類は、次の治療薬分類に属するものを含む：ACE-阻害剤：抗狭心症薬；抗不整脈薬；抗喘息薬；抗コレステロール血症薬；抗抑鬱薬；抗下痢薬；抗下痢薬；抗ヒスタミン薬；抗高血圧薬；抗感染薬；抗炎症薬；抗腫瘍薬；抗腫瘍薬；抗嘔吐剤；抗脳卒中剤；抗甲状腺製剤；抗腫瘍薬；抗咳嗽薬；抗尿酸薬；抗ウイルス薬；アグネ薬：アルカロイド；アミノ酸製剤；同化薬；鎮痛薬；麻酔薬；血管新生阻害剤；制酸剤；抗関節炎薬；抗生物質；抗凝結薬；制吐剤；抗体薬；抗寄生虫薬；抗精神痛薬；抗発熱剤；抗潰瘍剤；抗血栓剤；不安緩解剤；食欲増進剤；食欲抑制剤；β遮断薬；気管支拡張剤；心臓血管薬；脳血管拡張剤；キレート剤；コレシトキニン拮抗薬；化学療法剤；認識活性化剤；避妊薬；冠動脈拡張剤；咳抑制剤；菌血症去剤；消臭剤；皮膚科薬；糖尿病薬；利尿剤；皮膚軟化薬；酵素；造血薬；去痰薬；排卵誘発剤；抗真菌剤；胃腸薬；成長調節剤；ホルモン置換剤；高血圧薬；抗血腫薬；緩下剤；痛風痛治療薬；ミネラル補給剤；粘膜炎溶解剤；催眠薬；神経弛緩薬；神経筋薬；NSAIDs；栄養補給剤；末梢血管拡張薬；ポリペプチド；プロスタグランジン；向精神薬；レニン抑制剤；呼吸器刺激剤；ステロイド；興奮剤；交感神経抑制剤；甲状腺製剤；トランキライザー；子宮弛緩剤；膠質剤；血管収縮薬；血管拡張剤；目薬；ビタミン及び側衛治療薬。

【0032】薬物は好ましくはポリペプチドである。本発明に有用であるポリペプチドの非限定例は以下を含む：ACTH、ヒト：ACTH1-10；ACTH1-

13；ヒト：ACTH1-16；ヒト：ACTH1-17；ACTH1-24；ヒト：ACTH4-10；ACTH4-11；ACTH6-24；ACTH7-38；ヒト：ACTH18-39；ヒト：ACTH、ラット：ACTH12-39、ラット；β細胞トロンビン（ACTH22-39）；ピオチニル-ACTH1-24；ヒト：ピオチニル-ACTH7-38；ヒト：コルチコステチン、ヒト；コルチコステチン、ウサギ；[Met<sup>0</sup>(2)<sup>+</sup>、DLys<sup>8</sup>、Phe<sup>9</sup>]ACTH4-9、ヒト；[Met<sup>0</sup>(2)<sup>+</sup>、DLys<sup>8</sup>、Phe<sup>9</sup>]ACTH4-9、ヒト；N-アセチル、ACTH1-17、ヒト；及びエビラチドを含む副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）ペプチドであるが、これらに限定されない。

【0033】アドレノメデュリンペプチド：これは、アドレノメデュリン、アドレノメデュリン1-52、ヒト；アドレノメデュリン1-12、ヒト；アドレノメデュリン13-52、ヒト；アドレノメデュリン22-52、ヒト；ブローアドレノメデュリン46-92、ヒト；ブローアドレノメデュリン153-186、ヒト；アドレノメデュリン1-52、ブタ；ブローアドレノメデュリン（N-20）、ブタ；アドレノメデュリン1-50、ラット；アドレノメデュリン11-50、ラット及びプロAM-N20（ブロードレノメデュリン-N端末20ペプチド）、ラットを含むが、これらに限定されない。

【0034】アラトスタチン（アラタ体抑制ホルモン）ペプチド：これは、アラトスタチンI；アラトスタチンII；アラトスタチンIII；及びアラトスタチンIVを含むが、これらに限定されない。

【0035】アミリンペプチド：これは、アセチルアミリン8-37、ヒト；アセチルアミリン8-37、ラット；AC187アミリン拮抗剤；AC253アミリン拮抗剤；AC625アミリン拮抗剤；アミリン8-37、ヒト；アミリン（IAPP）ネコ；アミリン（インスリン）又は島アミロイドポリペプチド（IAPP）ネコ；アミリンアミド、ヒト；アミリン1-13（糖尿病会合ペプチド1-13）、ヒト；アミリン20-29（IAPP20-29）、ヒト；AC625アミリン拮抗剤；アミリン8-37、ヒト；アミリン（IAPP）ネコ；アミリン、ラット；アミリン8-37、ラット；ピオチニル-アミリン、ラット；及びピオチニルアミリンアミド、ヒトを含むが、これらに限定されない。

【0036】アミロイドβ-タンパク質フラグメントペプチド：これは、アルツハイマー病β-タンパク質12-28（SP17）；アミロイドβ-タンパク質25-35；アミロイドβ/A4-タンパク質前駆体328-332；アミロイドβ/A4-タンパク質前駆体（APP）319-335；アミロイドβ-タンパク質1-44；アミロイドβ-タンパク質1-42；アミロイドβ-

タンパク質 1-40; アミロイドβ-タンパク質 10-20; アミロイドβ-タンパク質 22-35; アルツハイマー病β-タンパク質 (SP28); β-アミロイドペプチド 1-42、ラット; β-アミロイドペプチド 1-40、ラット; β-アミロイド 1-11; β-アミロイド 31-35; β-アミロイド 32-35; β-アミロイド 35-25; β-アミロイド/4 タンパク質前駆体 96-110; β-アミロイド前駆体タンパク質 657-676; β-アミロイド 1-38; [Gln<sup>11</sup>] -β-アミロイド 1-40; [Gln<sup>25</sup>] -β-アミロイド 6-40; アルツハイマー病β-アミロイドの非-Aβ成分 (NAC); P3、(Aβ17-40) アルツハイマー病β-アミロイドβ-ペプチド; 及び 5AP (血清アミロイドP成分) 194-204を含むが、これらに限定されない。

【0037】アンギオテンシンペプチド: これは、A-779: Ala-Pro-Gly-アンギオテンシン I: [Ile<sup>6</sup>, Val<sup>6</sup>] -アンギオテンシン I; アンギオテンシン I 抗ペプチド; アンギオテンシンフラグメント 108-122; アンギオテンシンフラグメント 108-123; アンギオテンシン I 変換酵素阻害剤; アンギオテンシン I、ヒト; アンギオテンシン I 変換酵素基質; アンギオテンシン I 1-7、ヒト; アンギオペプチン; アンギオテンシン I、ヒト; アンギオテンシン I 抗ペプチド; アンギオテンシン I 1-4、ヒト; アンギオテンシン I 3-8、ヒト; アンギオテンシン I 4-8、ヒト; アンギオテンシン I 5-8、ヒト; アンギオテンシン I I ([Des-Asp<sup>1</sup>] -アンギオテンシン I)、ヒト; アンギオテンシン I I 阻害剤 ([Ile<sup>7</sup>] -アンギオテンシン I I); アンギオテンシン I 変換酵素阻害剤 (Neorhunnus macropetrus); [Asn<sup>1</sup>, Val<sup>9</sup>] -アンギオテンシン I、アンコウ; [Asn<sup>1</sup>, Val<sup>9</sup>, Asn<sup>8</sup>] -アンギオテンシン I、サケ; [Asn<sup>1</sup>, Val<sup>9</sup>, Gly<sup>9</sup>] -アンギオテンシン I、ウナギ [Asn<sup>1</sup>, Val<sup>9</sup>] -アンギオテンシン I 1-7、ウナギ、アンコウ、サケ; [Asn<sup>1</sup>, Val<sup>9</sup>] -アンギオテンシン I I; ビオチニル-アンギオテンシン I、ヒト; ビオチニル-アンギオテンシン I、ヒト; ビオチニル-Ala-Ala-Ala-Ala-アンギオテンシン I I; [Des-Asp<sup>1</sup>] -アンギオテンシン I、ヒト; [p-aminobenzoic acid] -アンギオテンシン I I; レニン基質 (アンギオテンシノーゲン 1-13)、ヒト; プレアンギオテンシノーゲン 1-14 (レニン基質テトラカペプチド)、ヒト; レニン基質テトラカペプチド (アンギオテンシン 1-14)、フタ; [Sar<sup>1</sup>] -アンギオテンシン I I, [Sar<sup>1</sup>] -アンギオテンシン I I 1-7アミド; [Sar<sup>1</sup>, Ala<sup>8</sup>] -アンギオ

ンシン I I; [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] -アンギオテンシン I I, [Sar<sup>1</sup>, Thr<sup>8</sup>] -アンギオテンシン I I; [Sar<sup>1</sup>, Tyr (Me)<sup>8</sup>] -アンギオテンシン I I (サルメシ); [Sar<sup>1</sup>, Val<sup>8</sup>, Ala<sup>8</sup>] -アンギオテンシン I I; [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>7</sup>] -アンギオテンシン I I; 合成テトラカペプチドレニン基質 (No. 2); [Val<sup>1</sup>] -アンギオテンシン I I; [Val<sup>1</sup>] -アンギオテンシン I I; [Val<sup>1</sup>, Asn<sup>8</sup>] -アンギオテンシン I; [Val<sup>1</sup>, Asn<sup>8</sup>] -アンギオテンシン I、ウシガエル; 及び [Val<sup>1</sup>, Ser<sup>9</sup>] -アンギオテンシン I、ニワトリを含むがこれに限定されない。

【0038】Ac-5QNY; バクテネシン、ウシ; CAP37 (20-44); カルボメトキシカルボニル-D-Pro-D-Phe-O-Bz1; CD36ペプチド P139-155; CD36ペプチド P93-110; セクロビンA-メリチンハイブリッドペプチド [CA (1-7) M (2-9) NH2]; セクロビンB、遊離糖; CYS (Bz1) 84 CDフラグメント 8; -92; デフェニン (ヒト) HNP-2; デルマセプチン; 免疫刺激ペプチド、ヒト; ラクトフェリシン、ウシ (BLFC); 及びマガイニンスペーサーを含むがこれに限定されない抗生物質ペプチド。

【0039】アデノウイルス; 炭素病; 百日咳菌; ボツリヌス中毒; ウシ肺炎; カタル球菌; イヌ肝炎; イヌジステンパー; クラミジア; コレラ; コクシジウム; 疥癬; サイトメガロウイルス; デング熱; デング熱; キゾプラズマ症; ジフテリア; 脳炎; 毒素原性大腸菌; エプシュタインバーウイルス; ウマ脳脊髄炎; ウマ伝染性貧血症; ウマインフルエンザ; ウマ肺炎; ウマライノウイルス; 大腸菌; ネコ白血病; フラビウイルス; グロプリン; b型ヘモフィルスインフルエンザ; ヘモフィルスインフルエンザ; インフルエンザ、ヘルペスウイルス; 百日咳; ヘリコバクターピロリ; ヘモフィルス; 肝炎; A型肝炎; B型肝炎; C型肝炎; ヘルペスウイルス; HIV; HIV-1ウイルス; HIV-2ウイルス; HTLV; インフルエンザ; 日本脳炎; クレブシラ種; レジオネラ ニューモフィラ; リーシュマニア; ハンセン病; ライム病; マラリア疫症; 麻疹; 髄膜炎; 髄膜炎菌; 髄膜炎菌ポリサッカライド群A; 髄膜炎菌ポリサッカライドグループC; 流行性耳下腺炎; 流行性耳下腺炎ウイルス; マイコバクテリア; ヒト型結核菌; ナイセリア; 淋菌; 髄膜炎菌; ヒツジブルータンク; ヒツジ肺炎; 乳頭腫; パラインフルエンザ; パラミクソウイルス; 百日咳; ペスト; 肺炎球菌; ニューモシラ; カリニ; 肺炎; ポリオウイルス; プロテウス種; 緑膿菌; 狂犬病; シンチアルウイルス; ロタウイルス; 風疹; サルモネラ; 住血吸虫; 赤痢菌; サル免疫不全ウイルス; 痘疹; 黄色ブドウ球菌; ブドウ球菌種; 肺炎連鎖球菌; 化膿連鎖球菌; 連鎖球菌種; フタインフルエンザ; 破傷風; 梅毒

毒トレポネマ；チフス；ワクシニア；水痘帯状疱疹ウイルス及びびびリオコレラを含むがこれに限定されない、病気及び／又は病気の原因菌に対する亢進された免疫反応を惹起でき、免疫反応を高め、及び／又は免疫効果的応答を誘導できる抗原性ポリペプチド。

【0040】ブフォリン1；ブフォリン11；セクロピンA；セクロピンB；セクロピンP1；ブタ；ガエグリ2 (*Rana rugosa*)；ガエグリ5 (*Rana rugosa*)；インドリシジン；プロテグリン(PG)-1；マガニン1；及びマガニン2；及びT-22 [Tyr<sup>5</sup>, 12, Lys<sup>7</sup>] -ポリフェルメシン11ペプチドを含むが、これらに限定されない抗細菌ペプチド。

【0041】アルツハイマー病βタンパク質(5P28)；カプライン阻害剤ペプチド；カプサーゼ1阻害剤V；カプサーゼ-3、基質IV；カプサーゼ1阻害剤1、細胞透過型；カプサーゼ1阻害剤VI；カプサーゼ-3基質111、蛍光性；カプサーゼ-1基質V、蛍光性；カプサーゼ-3阻害剤1、細胞透過型；カプサーゼ-61CE阻害剤111；[Des-Ac, BioChin]-11CE阻害剤111；IL-1B変換酵素(ICE)阻害剤11；IL-1B変換酵素阻害剤(ICE)基質IV；MDL28170；及びMG-132を含むがこれらに限定されないアポトーシス関連ペプチド。

【0042】α-ANP (α-chANP)、ニワトリ；アンタニンチン；ANP1-11、ラット；ANP8-30、カエル；ANP11-30、カエル；ANP-21 (fANP-21)、カエル；ANP-24 (fANP-24)、カエル；ANP-30、カエル；ANPフラグメント5-28、ヒト、イヌ；ANP-7-23、ヒト；ANPフラグメント7-28、ヒト、イヌ；α-心臓性ナトリウム利尿ポリペプチド1-28、ヒト、イヌA71915、ラット；心臓性ナトリウム利尿因子8-33、ラット；心臓性ナトリウム利尿ポリペプチド3-28、ヒト；心臓性ナトリウム利尿ポリペプチド4-28、ヒト、イヌ；心臓性ナトリウム利尿ポリペプチド5-27；ヒト；心臓性ナトリウム利尿性ペプチド(ANP)、ウナギ；アトリオペプチン1、ラット、ウサギ、マウス；アトリオペプチン11、ラット、ウサギ、マウス；心臓性ナトリウム利尿因子(fANP)、ラット、オーリクランA (ラットANF126-149)；オーリクランB (ラットANF126-150)；β-ANP (1-28、ダイマー、アンチパラレル)；β-ANP17-48；ビオチン-α-ANP1-28、ヒト、イヌ；ビオチン-心臓性利尿因子(ビオチン-ANP)、ラット、カルジオグラチン1-16、ヒト；C-ANF4-23、ラット；Des-[Cys<sup>101</sup>, Cys<sup>121</sup>] -心臓性利尿因子104-126、ラット；[Met(O)<sup>12</sup>] ANP1

-28、ヒト；[Mpr<sup>2</sup>, DAIA<sup>8</sup>] ANP7-28、アミド、ラット；プレプロ-ANF104-116、ヒト；プレプロ-ANF26-55 (プロANF1-30)、ヒト；プレプロ-ANF56-92 (プロANF31-67)、ヒト；プレプロ-ANF104-123、ヒト；[Tyr<sup>9</sup>] -アトリオペプチン1、ラット、ウサギ、マウス；[Tyr<sup>9</sup>] -アトリオペプチン1、ラット、ウサギ、マウス；[Tyr<sup>9</sup>] -プレプロANF104-123、ヒト；ウロジラチン(CDD/ANP95-126)；心室性ナトリウム利尿ペプチド(VNP)、ウナギ；及び心室性ナトリウムペプチド(VNP)、ニジマスを含むがこれに限定されない心臓性ナトリウム利尿ペプチド。

【0043】α-養細胞ペプチド；α-養細胞ペプチド1-9；α-養細胞ペプチド1-8；α-養細胞ペプチド1-7；β-養細胞因子；及びガンマ-養細胞因子を含むがこれに限定されない養細胞ペプチド。

【0044】α-s1カゼイン101-123 (牛乳)；ビオチン-レウ<sup>12</sup> -ボンベンシン8-14；ボンベンシン[Leu<sup>12</sup> -psi(CH2NH)Leu<sup>14</sup>] -ボンベンシン；[D-Phe<sup>6</sup>, Des-Met<sup>14</sup>] -ボンベンシン6-14エチルアミド；[D-Phe<sup>12</sup>] -ボンベンシン；[D-Phe<sup>12</sup>, Leu<sup>14</sup>] -ボンベンシン、[Tyr<sup>1</sup>] -ボンベンシン及び[Tyr<sup>4</sup>, Dphe<sup>12</sup>] -ボンベンシンを含むがこれらに限定されないボンベンシンペプチド。

【0045】骨GLAタンパク質；骨GLAタンパク質45-49；[Glu<sup>17</sup>, Glu<sup>21, 24</sup>] -オステロカルシン1-49、ヒト；ミクロペプチド-2 (MP-2)；オステオカルシン1-49ヒト；オステオカルシン37-49、ヒト；及び[Tyr<sup>35</sup>, Phe<sup>42, 46</sup>] 骨GLAタンパク質38-49、ヒトを含むがこれに限定されない骨GLAペプチド(BGP)。

【0046】[Ala<sup>2, 6</sup>, des-Pro<sup>9</sup>] -ブラジキニン；ブラジキニン；ブラジキニン(ホウフィン、ガー)；ブラジキニン増強ペプチド；ブラジキニン1-3；ブラジキニン1-5；ブラジキニン1-6；ブラジキニン1-7；ブラジキニン2-7；ブラジキニン2-9；[Dphe<sup>7</sup>] ブラジキニン；[Des-Arg<sup>9</sup>] ブラジキニン；[Des-Arg<sup>10</sup>] -Lys-ブラジキニン([Des-Arg<sup>10</sup>] -カリジン)；[D-N-Me-Phe<sup>7</sup>] -ブラジキニン；[Des-Arg<sup>7</sup>, Leu<sup>8</sup>] -ブラジキニン；Lys-ブラジキニン(カリジン)；Lys-[Des-Arg<sup>9</sup>, Leu<sup>8</sup>] -ブラジキニン([Des-Arg<sup>9</sup>, Leu<sup>8</sup>] -カリジン)；[Lys<sup>5</sup>-Hy<sup>7</sup>] -ブラジキニン；オバキニン；[Lys<sup>5</sup>, Ala<sup>7</sup>] -ブラジキニン；Met-Lys-ブラジキニン；ペプチドK12ブラジキニン増強ペプチド；[(pC1)Phe<sup>5, 7</sup>] -ブラジキニン；T-キニン(I

23

Leu-Ser-ブラジキニン)；[T<sup>h</sup>i<sup>3</sup>]<sup>1,2</sup>、D-Phe<sup>7</sup>]-ブラジキニン；[T<sup>h</sup>y<sup>9</sup>]-ブラジキニン；[T<sup>h</sup>y<sup>9</sup>]-ブラジキニン；[T<sup>h</sup>y<sup>9</sup>]-ブラジキニン；及びカリクレインを含むがこれに限定されないブラジキニンペプチド。

【0047】BNP32、イヌ；BNP様ペプチド、ウナギ；BNP-32、ヒト；BNP-45、マウス；BNP-26、ブタ；BNP-32、ブタ；ビオチニル-BNP-32、ブタ；BNP-32、ラット；ビオチニル-BNP-32、ラット；BNP-45 (BNP51-95、5K心臓ナトリウム利尿ペプチド)、ラット；及び[T<sup>h</sup>y<sup>9</sup>]-BNP1-32、ヒトを含むが、これに限定されない脳ナトリウム利尿ペプチド。

【0048】C-ペプチド、及び[T<sup>h</sup>y<sup>9</sup>]-C-ペプチド、ヒトを含むが、これに限定されないC-ペプチド。

【0049】C型ナトリウム利尿ペプチド、ニワトリ；C型ナトリウム利尿ペプチド-22 (CNP-22)、ブタ、ラット、ヒト；C型ナトリウム利尿ペプチド-53 (CNP-53)、ヒト；C型ナトリウム利尿ペプチド-53 (CNP-53)、ブタ、ラット；C型ナトリウム利尿ペプチド-53 (ブタ、ラット) 1-29 (CNP-53 1-29)；プレロー-CNP1-27、ラット；プレロー-CNP30-50、ブタ、ラット；バソナトリンペプチド (VNP)；及び[T<sup>h</sup>y<sup>9</sup>]-C型ナトリウムペプチド-22 ([T<sup>h</sup>y<sup>9</sup>]-CNP-22)を含むが、これに限定されないC型ナトリウムペプチド。

【0050】ビオチニル-カルシトニン、ヒト；ビオチニル-カルシトニン、ラット；ビオチニル-カルシトニン、サケ；カルシトニン、ニワトリ；カルシトニン、ウナギ；カルシトニン、ヒト；カルシトニン、ブタ；カルシトニン、ラット；カルシトニン、サケ；カルシトニン1-7、ヒト；カルシトニン8-32、サケ；カタカルシン (PDN-21) (C-プロカルシトニン)；及びN-プロCT (アミノ末端プロカルシトニン切断ペプチド)、ヒトを含むが、これに限定されないカルシトニンペプチド。

【0051】アセチル-α-CGRP19-37、ヒト；α-CGRP19-37、ヒト；α-CGRP23-37、ヒト；ビオチニル-CGRP、ヒト；ビオチニル-CGRP 11、ヒト；ビオチニル-CGRP、ラット；β-CGRP、ラット；ビオチニル-β-CGRP、ラット；CGRP、ラット、CGRP、ヒト、カルシトニンC-末端接ペプチド；CGRP1-19、ヒト；CGRP20-37、ヒト；CGRP8-37、ヒト；CGRP 11、ヒト；CGRP、ラット；CGRP8-37、ラット；CGRP29-37、ラット；CGRP30-37、ラット；CGRP31-37、ラット；CGRP32-37、ラット；CGRP33-37

24

7、ラット；CGRP31-37、ラット；([Cys (Ac)<sup>1</sup>]<sup>1,2</sup>)-CGRP；エラクトニン；[T<sup>h</sup>y<sup>9</sup>]-CGRP、ヒト；[T<sup>h</sup>y<sup>9</sup>]-CGRP11ヒト；CGRP28-37、ラット；[T<sup>h</sup>y<sup>9</sup>]-CGRP、ラット；及び[T<sup>h</sup>y<sup>9</sup>]-CGRP22-37、ラットを含むが、これに限定されないカルシトニン遺伝子関連ペプチド。

【0052】CART、ヒト；CART55-102、ヒト；CART、ラット；及びCART55-102、ラットを含むがこれに限定されないCARTペプチド。  
β-カソモルフィン、ヒト；β-カソモルフィン1-3；β-カソモルフィン1-3、アミド；β-カソモルフィン1-3、ウシ；β-カソモルフィン1-4、ウシ；β-カソモルフィン1-5、ウシ；β-カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；β-カソモルフィン1-6、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>]-β-カソモルフィン1-3、アミド、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>、Hyp<sup>1</sup>、Tyr<sup>6</sup>]-β-カソモルフィン1-5、アミド；[DAIa<sup>2</sup>、DPro<sup>3</sup>、Tyr<sup>6</sup>]-β-カソモルフィン1-5、アミド；[DAIa<sup>2</sup>、Tyr<sup>6</sup>]-β-カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>、Tyr<sup>6</sup>]-β-カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>、(pCl)Phe<sup>3</sup>]-β-カソモルフィン、アミド、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>]-β-カソモルフィン1-4、アミド、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>]-β-カソモルフィン1-4、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>]-β-カソモルフィン1-5、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>]-β-カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>、Met<sup>6</sup>]-β-カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DPro<sup>3</sup>]-β-カソモルフィン1-5アミド；[DAIa<sup>2</sup>]-β-カソモルフィン1-6、ウシ；[DPro<sup>3</sup>]-β-カソモルフィン1-5、アミド；[Des-Tyr<sup>6</sup>]-β-カソモルフィン、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>、Tyr<sup>6</sup>]-β-カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>、(pCl)Phe<sup>3</sup>]-β-カソモルフィン、アミド、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>]-β-カソモルフィン1-4、アミド、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>]-β-カソモルフィン1-5、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>]-β-カソモルフィン1-5アミド、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>、Met<sup>6</sup>]-β-カソモルフィン1-5、ウシ；[DPro<sup>3</sup>]-β-カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>]-β-カソモルフィン1-6、ウシ；[DPro<sup>3</sup>]-β-カソモルフィン1-5、アミド、ウシ；[DAIa<sup>2</sup>]-β-カソモルフィン1-6、アミド、ウシ；[Des-Tyr<sup>6</sup>]-β-カソモルフィン、ウシ；及び[Val<sup>1</sup>]-β-カソモルフィン1-4、ウシを含むが、これに限定されないカソモルフィンペプチド。

【0053】デフェンシン1 (ヒト) HNP-1 (ヒト

50

好中球ペプチド-1)；及びN-フォールミル-Met-Leu-Pheを含むがこれに限定されない走化性ペプチド。

【0054】カエルレイン；コレシストキニン；コレシストキニン-バンクレオジミン；CCK-33、ヒト；コレシストキニンオクタペプチド1-4（非硫酸化）（CCK26-29、非硫酸化）；コレシストキニンオクタペプチド（CCK26-33）、コレシストキニンオクタペプチド（非硫酸化）（CCK26-33、非硫酸化）；コレシストキニンヘptaペプチド（CCK27-33）；コレシストキニンテトラペプチド（CCK30-33）；CCK-33、プタ；CRI 409、コレシストキニン拮抗剤；CCKフランキンゲンペプチド（非硫酸化）；N-アセチルコレシストキニン、CCK26-30、硫酸化；N-アセチルコレシストキニン、CCK26-31、硫酸化；N-アセチルコレシストキニン、CCK26-31、非硫酸化；プレプロCCKフラグメントV-9-M；及びプログルミドを含むがこれに限定されない、コレシストキニン（CCK）ペプチド。

【0055】コロニン-刺激因子（CSF）；GMC SF；MCSF；及びG-CSFを含むがこれに限定されないコロニン-刺激因子ペプチド。

【0056】アストレシン； $\alpha$ -螺旋CRF12-41；ビオチニル-CRF、ヒツジ；ビオチニル-CRF、ヒト、ラット；CRF、ウシ；CRF、ヒト、ラット；CRF、ヒツジ；CRF、プタ；[Cys<sup>21</sup>]CRF、ヒト、ラット；CRF拮抗剤（ $\alpha$ -螺旋CRF9-41）；CRF6-33、ヒト、ラット；[DPro<sup>6</sup>]CRF、ヒト、ラット；[D-Phe<sup>12</sup>、Nle<sup>21,38</sup>]CRF12-41、ヒト、ラット；好酸走化性ペプチド；[Met(0)<sup>27</sup>]CRF、ヒツジ；[Nle<sup>41</sup>、Tyr<sup>32</sup>]CRF、ヒツジ；プレプロCRF125-151、ヒト；サウバギン、カエル；[Tyr<sup>6</sup>]CRF、ヒト、ラット；[Tyr<sup>9</sup>]CRF、ヒツジ；[Tyr<sup>27</sup>]CRF34-41、ヒツジ；ヒ[Tyr<sup>27</sup>]ウロコルチン11；ウロコルチンアミド、ヒト；ウロコルチン、ラット；ウロチンシン1（*Catosomus commersoni*）；ウロチンシン11；及びウロチンシン11（*Rana tigrina*）を含むがこれに限定されないウロコルチン放出因子（CRF）ペプチド。

【0057】コルチスタチン29；コルチスタチン29（1-13）；[Tyr<sup>6</sup>]コルチスタチン29；プロコルチスタチン28-47；及びプロコルチスタチン51-81を含むがこれに限定されないコルチスタチンペプチド。

【0058】腫瘍壊死因子；及び腫瘍壊死因子- $\beta$ （TNF- $\beta$ ）を含むがこれに限定されないサイトカインペプチド。

【0059】デルモルフィン及びデルモルフィン類似体1-4を含むがこれに限定されないデルモルフィンペプチド。

【0060】巨大ダイノルフィン（プロダイノルフィン209-240）、プタ；ビオチニル-ダイノルフィンA（ビオチニル-プロダイノルフィン209-225）；[DA1a<sup>1</sup>、DArg<sup>6</sup>]ダイノルフィンA1-13、プタ；[D-A1a<sup>2</sup>]ダイノルフィンA、プタ；[D-A1a<sup>1</sup>]ダイノルフィンAアミド、プタ；[D-A1a<sup>1</sup>]ダイノルフィンA1-13、アミド、プタ；[D-A1a<sup>2</sup>]ダイノルフィンA1-9、プタ；[D-Arg<sup>6</sup>]ダイノルフィンA1-13、プタ；[D-Arg<sup>6</sup>]ダイノルフィンA1-13、プタ；[Des-Tyr<sup>1</sup>]ダイノルフィンA1-8、アミド；[D-Pro<sup>10</sup>]ダイノルフィンA1-11、プタ；ダイノルフィンAアミド；プタ；ダイノルフィンA1-6、プタ；ダイノルフィンA1-7、プタ；ダイノルフィンA1-8プタ；ダイノルフィンA1-9、プタ；ダイノルフィンA1-10、プタ；ダイノルフィンA1-10、アミド、プタ；ダイノルフィンA1-11、プタ；ダイノルフィンA1-12、プタ；ダイノルフィンA1-13、プタ；ダイノルフィンA1-13アミド、プタ；DAKL1（ダイノルフィンA1-類似体カッパーリガンド）；DAKL1-ビオチン（[Arg<sup>11,15</sup>]ダイノルフィンA（1-13）-Gly-NH（CH<sub>2</sub>）<sub>5</sub>NH-ビオチン）；ダイノルフィンA2-17、プタ；ダイノルフィン2-17、アミド、プタ；ダイノルフィンA2-12、プタ；ダイノルフィンA3-17、アミド、プタ；ダイノルフィンA3-8、プタ；ダイノルフィンA3-13、プタ；ダイノルフィンA3-17、プタ、ダイノルフィンA7-17、プタ；ダイノルフィンA8-17、プタ；ダイノルフィンA6-17、プタ；サイノルフィンA13-17、プタ；ダイノルフィンA（プロダイノルフィン209-225）、プタ；サイノルフィンB1-9；[MeTyr<sup>1</sup>、MeArg<sup>7</sup>、D-Leu<sup>8</sup>]ダイノルフィン1-8エチルアミド；[nMeTyr<sup>1</sup>]ダイノルフィンA1-13、アミド、プタ；[Phe<sup>7</sup>]ダイノルフィンA1-7、プタ；[Phe<sup>7</sup>]ダイノルフィンA1-7、アミド、プタ；及びプロダイノルフィン228-256（ダイノルフィンB29）（リウモルフィン）、プタを含むが、これに限定されない大モルフィンペプチド。

【0061】 $\alpha$ -ネオ-エンドルフィン、プタ； $\beta$ -ネオ-エンドルフィン；A $\alpha$ - $\beta$ -エンドルフィン、ラクダ、ウシ、ヒツジ；A $\alpha$ - $\beta$ -エンドルフィン1-27、ラクダ、ウシ、ヒツジ；A $\alpha$ - $\beta$ -エンドルフィン、ヒト；A $\alpha$ - $\beta$ -エンドルフィン1-26、ヒト；A $\alpha$ - $\beta$ -エンドルフィン1-27、ヒト；A $\alpha$ - $\beta$ -マ-エンドルフィン（A $\alpha$ - $\beta$ -リボトリピン61-7

7) : アセチル- $\alpha$ -エンドルフィン:  $\alpha$ -エンドルフィン ( $\beta$ -リポトロピン61-76) ; アセチル- $\alpha$ -ネオ-エンドルフィン1-7 : [Arg<sup>8</sup>] -  $\alpha$ -ネオ-エンドルフィン1-8 ;  $\beta$ -エンドルフィン ( $\beta$ -リポトロピン61-91) , ラクダ, ウシ, ヒツジ ;  $\beta$ -エンドルフィン1-27, ラクダ, ウシ, ヒツジ,  $\beta$ -エンドルフィン ( $\beta$ -リポトロピン61-91) , ヒト ;  $\beta$ -エンドルフィン (1-5) + (16-31) , ヒト ;  $\beta$ -エンドルフィン1-26, ヒト ;  $\beta$ -エンドルフィン1-27, ヒト ;  $\beta$ -エンドルフィン6-31, ヒト ;  $\beta$ -エンドルフィン18-31, ヒト ;  $\beta$ -エンドルフィン, プタ ;  $\beta$ -エンドルフィン, ラット ;  $\beta$ -リポトロピン1-10, プタ ;  $\beta$ -リポトロピン60-65 ;  $\beta$ -リポトロピン61-64 ;  $\beta$ -リポトロピン61-69 ;  $\beta$ -リポトロピン88-91 ; ビオチニル- $\beta$ -エンドルフィン (ビオチニル- $\beta$ -リポトロピン61-91) ; ビオチニル- $\beta$ -エンドルフィン, ヒト ; ガンマー-エンドルフィン ( $\beta$ -リポトロピン61-77) ; [DAIa<sup>7</sup>] -  $\alpha$ -ネオ-エンドルフィン1-2, アミド ; [DAIa<sup>8</sup>] -  $\beta$ -リポトロピン61-69 ; [DAIa<sup>9</sup>] - ガンマー-エンドルフィン ; [Des-Tyr<sup>1</sup>] -  $\beta$ -エンドルフィン, ヒト ; [Des-Tyr<sup>1</sup>] - ガンマー-エンドルフィン ( $\beta$ -リポトロピン62-77) ; [Leu<sup>6</sup>] -  $\beta$ -エンドルフィン, ラクダ, ウシ, ヒツジ ; [Met<sup>5</sup>, Lys<sup>6</sup>] -  $\alpha$ -ネオ-エンドルフィン1-6 ; [Met<sup>5</sup>, Lys<sup>6</sup>] -  $\alpha$ -ネオ-エンドルフィン1-7 ; 及び [Met<sup>5</sup>, Lys<sup>6</sup>, Arg<sup>7</sup>] -  $\alpha$ -ネオ-エンドルフィン1-7を含むが, これに限定されないエンドルフィンペプチド.

【0062】 エンドセリン-1 (ET-1) ; エンドセリン-1 [ビオチニル-Lys<sup>8</sup>] ; エンドセリン-1 (1-15) ; エンドセリン-1 (1-15) , アミド, ヒト ; Ac-[DTrp<sup>16</sup>] - エンドセリン-1 (16-21) , ヒト ; [Ala<sup>1,11</sup>] - エンドセリン-1 ; [Dpr<sup>1</sup>, Asp<sup>15</sup>] - エンドセリン-1 ; [Ala<sup>1</sup>] - エンドセリン-3, ヒト ; [Ala<sup>18</sup>] - エンドセリン-1, ヒト ; [Asn<sup>16</sup>] - エンドセリン-1, ヒト ; [Res-701-1] - エンドセリンB受容体拮抗剤 ; Suc-[Glu<sup>8</sup>, Ala<sup>11,15</sup>] - エンドセリン-1 (8-21) , IRL 1620 ; エンドセリン-C末端ヘキサペプチド ; [D-Val<sup>1,2</sup>] - 巨大エンドセリン-1 (16-38) , ヒト ; エンドセリン-2 (ET-2) , ヒト, イヌ, エンドセリン-3 (ET-3) , ヒト, ラット, プタ, ウサギ ; ビオチニル-エンドセリン-3 (ビオチニル-ET-3) ; プレプロ-エンドセリン-1 (94-109) , プタ ; BQ-518 ; BQ-610 ; BQ-788 ; エンドセリン-1依存性神経拮抗剤 ; FRI 39

317 ; IRL-1038 ; JKC-301 ; JKC-302 ; PD-145065 ; PD142893 ; サラフオトキシンS6a (atractaspis engaddensis) ; サラフオトキシンS6b (atractaspis engaddensis) ; サラフオトキシンS6c (atractaspis engaddensis) ; [Lys<sup>1</sup>] - サラフオトキシンS6c ; サラフオトキシンS6d ; 巨大エンドセリン-1, ヒト ; ビオチニル-巨大エンドセリン-1, ヒト ; 巨大エンドセリン-1 (1-39) , プタ ; 巨大エンドセリン-3 (22-41) , アミド, ヒト ; 巨大エンドセリン-1 (22-39) , ラット ; 巨大エンドセリン-1 (1-39) , ウシ ; 巨大エンドセリン-1 (22-39) , ウシ ; 巨大エンドセリン-1 (1-38) , ヒト ; 巨大エンドセリン-2 (22-37) , ヒト ; 巨大エンドセリン-3, ヒト ; 巨大エンドセリン-1, プタ ; 巨大エンドセリン-1 (22-39) (プレプロ-エンドセリン-1 (74-91) , 巨大エンドセリン-1, ラット ; 巨大エンドセリン-2 (1-38) , ヒト ; 巨大エンドセリン-2 (22-38) , ヒト ; 巨大エンドセリン-3, ラット ; ビオチニル-巨大エンドセリン-1, ヒト ; 及び [Tyr<sup>128</sup>] - プレプロ-エンドセリン (110-130) , アミド, ヒトを含むが, これに限定されないエンドセリンペプチド.

【0063】 [BQ-123] ; [BE18257B] ; [BE-18257A] / [W-7338A] ; [BQ-485] ; FRI 39317 ; PD-151242 ; 及び TTA-386 を含むがこれに限定されない ETa 受容体拮抗剤.

【0064】 [BQ-3020] ; [RES-701-3] ; 及び [IRL-1720] を含むが, これに限定されない ETb 受容体拮抗剤.

【0065】 アドレノルフィン, 遊離酸 ; アミド (プロエンケファリンA (104-129) -NH<sub>2</sub>) , ウシ ; BAM-12P (ウシ副腎髄質ドデカペプチド) ; BAM-22P (ウシ副腎髄質ドデカペプチド) ; ペンジン-Phe-Ala-Arg ; エンケファリン ; [D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>] - エンケファリン ; [D-Ala<sup>2</sup>, D-Met<sup>6</sup>] - エンケファリン ; [DAIa<sup>2</sup>] - Leu-エンケファリン, アミド ; [DAIa<sup>2</sup>, Leu<sup>8</sup>, Arg<sup>9</sup>] - エンケファリン ; [Des-Tyr<sup>1</sup>, D-Pen<sup>5</sup>] - エンケファリン ; [Des-Tyr<sup>1</sup>, D-Pen<sup>5</sup>, Pen<sup>9</sup>] - エンケファリン ; [Des-Tyr<sup>1</sup>] - Leu-エンケファリン ; [D-Pen<sup>5,6</sup>] - エンケファリン ; [D-Pen<sup>5</sup>, Pen<sup>9</sup>] - エンケファリン ; エンケファニナーゼ基質 ; [D-Pen<sup>5</sup>, pCI-Phe<sup>6</sup>, D-Pen<sup>9</sup>] - エンケファリン ; Leu-エ



ンケファリン; Leu-エンケファリン、アミド; ピオチニル-Leu-エンケファリン; [D-Ala<sup>2</sup>]-Leu-エンケファリン; [D-Ser<sup>2</sup>]-Leu-エンケファリン-Thr (デルタ<sup>2</sup>-受容体ペプチド)

(DSELET); [D-Thr<sup>2</sup>]-Leu-エンケファリン-Thr (DTLET); [Lys<sup>6</sup>]-Leu-エンケファリン; [Met<sup>6</sup>, Arg<sup>6</sup>]-エンケファリン; [Met<sup>5</sup>, Arg<sup>6</sup>]-エンケファリン-Arg; [Met<sup>5</sup>, Arg<sup>6</sup>, Phe<sup>7</sup>]-エンケファリン、アミド; Met-エンケファリン; ピオチニル-Met-エンケファリン; [D-Ala<sup>2</sup>]-Met-エンケファリン; [D-Ala<sup>2</sup>]-Met-エンケファリン、アミド; Met-エンケファリン-Arg-Phe; Met-エンケファリン、アミド; [Ala<sup>2</sup>]-Met-エンケファリン、アミド; [DMet<sup>2</sup>, Pro<sup>6</sup>]-エンケファリン、アミド; [DTrp<sup>2</sup>]-Met-エンケファリン、アミド、メルフィンアミド (アドレノルフィン); ペプチドB、ウシ; 3200-ダルトン副腎ペプチドE、ウシ; ペプチドF、ウシ; プレプロエンケファリンB186-204、ヒト; スピノルフィン、ウシ; 及びチオルファン (D、L、3-メルカプト-2-ベンジルプロパノイル-ガラニン) を含むが、これに限定されないエンケファリンペプチド。

【0066】血小版因子-4 (58-70)、ヒト; エキスタチン (Echis carinatus); E、P、L選択保存域; フィブリンネクチン類似体; フィブリンネクチン-結合タンパク質; フィブリノゲンペプチドA、ヒト; [Thy<sup>6</sup>]-フィブリノゲンペプチドA、ヒト; フィブリノゲンペプチドB、ヒト; [Glu<sup>1</sup>]-フィブリノゲンペプチドB、ヒト; [Tyr<sup>16</sup>]-フィブリノゲンペプチドB、ヒト; 24-42のフィブリノーゲンβ鎖フラグメント; フィブリノーゲン結合阻害剤ペプチド; フィブリン-フィブリノーゲン結合フラグメント; フィブリン溶解阻害因子; FN-C/H-1 (フィブリンネクチンヘパリン-結合フラグメント); FN-C/H-V (フィブリンネクチンヘパリン-結合フラグメント); ヘパリン-結合ペプチド; ラミニンペプチドA、アミド; Leu-Asp-Val-NH<sub>2</sub> (LDV-NH<sub>2</sub>)、ヒト、ウシ、ラット、ニワトリ; ネクロフィリン、ヒト; ネクロフィリン、ラット; 及び血小板膜糖タンパク質11Bペプチド296-306を含むが、これに限定されないフィブリンペプチド。

【0067】ガラニン1-19、ヒト; プレプロガラニン1-30、ヒト; プレプロガラニン65-88、ヒト; プレプロガラニン89-123、ヒト; ガラニン、ブタ; ガラニン-16、ブタ、ラット; ガラニン、ラット; ピオチニル-ガラニン、ラット; プレプロガラニン28-67、ラット; ガラニン1-13-ブラジキニン2-9、アミド; M40、ガラニン1-13-Pro-Arg-Arg (Ala-Leu) 2-Ala-アミド; C

7、ガラニン1-13-スバンチド-アミド; GMAP1-41、アミド; GMAP16-41、アミド; GMAP25-41、アミド; ガラニド; 及びエンテロ-カッシニンを含むが、これに限定されないガラニンペプチド。

【0068】ガストリン、ニワトリ; 胃抑制ペプチド (GIP)、ヒト; ガストリン1、ヒト; ピオチニル-ガストリン1、ヒト; 巨大ガストリン-1、ヒト; ガストリン放出ペプチド、ヒト; ガストリン放出ペプチド1-16、ヒト; 胃抑制ポリペプチド (GIP)、ブタ; ガストリン放出ペプチド、ブタ; ピオチニル-ガストリン放出ペプチド、ブタ; ガストリン放出ペプチド14-27、ブタ、ヒト; 小ガストリン、ラット; ペンタガストリン; 胃抑制ペプチド1-30、ブタ; 胃抑制ペプチド1-30、アミド、ブタ; [Tyr<sup>6</sup>]-胃抑制ペプチド23-42、ヒト; 及び胃抑制ペプチド、ラットを含むが、これに限定されないガストリンペプチド。

【0069】[Des-His<sup>1</sup>, Glu<sup>5</sup>]-グルカゴン、エキチンジン-4、グルカゴン、ヒト; ピオチニル-グルカゴン、ヒト; グルカゴン19-29、ヒト; グルカゴン22-29、ヒト; Des-His<sup>1</sup>-[Glu<sup>5</sup>]-グルカゴン、アミド; グルカゴン様ペプチド1、アミド (プレプログルカゴン72-107、アミド); グルカゴン様ペプチド1 (プレプログルカゴン72-108)、ヒト; グルカゴン様ペプチド1 (7-36) (プレプログルカゴン78-107、アミド); グルカゴン様ペプチド11、ラット; ピオチニル-グルカゴン様ペプチド-1 (7-36) (ピオチニル-プレプログルカゴン78-107、アミド); グルカゴン様ペプチド2 (プレプログルカゴン126-159)、ヒト; オキシントモジュリン/グルカゴン37; 及びバロシン (ペプチドVQY)、ブタを含むがこれに限定されないグルカゴンペプチド。

【0070】Gn-RH会合ペプチド25-53、ヒト; Gn-RH会合ペプチド1-24、ヒト; Gn-RH会合ペプチド1-13、ヒト; Gn-RH会合ペプチド1-13、ラット; ゴナドトロピン放出ペプチド、濾胞、ヒト; [Tyr<sup>6</sup>]-GAP ([Tyr<sup>1</sup>]-Gn-RH前駆体ペプチド14-69)、ヒト; 及びピオチニル-ゴナドトロピン (POMC) 前駆体27-52を含むが、これに限定されないGn-RH会合ペプチド (GAP)。

【0071】細胞増殖因子; 上皮細胞成長因子; 腫瘍増殖因子; α-TGF; β-TGF; α-TGF34-43、ラット; EGF、ヒト; 酸性繊維芽細胞増殖因子; 塩基性繊維芽細胞増殖因子; 塩基性繊維芽細胞増殖因子13-18; 塩基性繊維芽細胞増殖因子120-125; 脳由来酸性繊維芽細胞増殖因子1-11; 脳由来塩基性繊維芽細胞増殖因子1-24; 脳由来塩基性繊維芽細胞増殖因子102-111; [Cys (Ac

31

2.3.3 } 一上皮細胞成長因子20-31; 上皮細胞成長因子32型受容体ペプチド985-996; インスリン様成長因子1 (IGF)-1, ニワトリ: IGF-1, ラット: IGF-1, ヒト: Des (1-3) IGF-1, ヒト: R3 IGF-1, ヒト: R3 IGF-1, ヒト: 長3 IGF-1, ヒト: アジナントペプチド類似体; 食欲不振誘発性ペプチド; Des (1-6) IGF-1, ヒト: R6 IGF-1, ヒト: IGF-1類似体; IGF-1 (24-41); IGF-1 (57-70); IGF-1 (30-41); IGF-1 (1) (33-40); [Tyr<sup>7</sup>]-IGF-1 (33-40); 肝臓細胞増殖因子; ミドカイン; ミドカイン60-121, ヒト; N-アセチル,  $\alpha$ -TGF 34-43, メルセスホルム, ラット; 神経細胞増殖因子 (NGF), マウス; 血小版由来増殖因子; 血小版由来増殖因子拮抗剤; 形質転換因子 $\alpha$ -a; ヒト; 及び形質転換増殖因子1, ラットを含むが, これらに限定されない増殖因子。

【0072】成長ホルモン(hGH)、ヒト；成長ホルモン1-43、ヒト；成長ホルモン6-13、ヒト；成長ホルモン放出因子、ヒト；成長ホルモン放出因子、ウシ；成長ホルモン放出因子、ブタ；成長ホルモン放出因子1-29、アミド、ラット；成長ホルモン放出因子、ヒト；ビオチニル-成長ホルモン放出因子、ヒト；成長ホルモン放出因子1-29、アミド、ヒト；[D-Ala<sup>1</sup>]-成長ホルモン放出因子1-29、アミド、ヒト；[N-Ac-Tyr<sup>1</sup>, D-Arg<sup>27</sup>]-GRF1-29、アミド；[His<sup>1</sup>, Nle<sup>27</sup>]-成長ホルモン放出因子1-32、アミド；成長ホルモン放出因子1-37、ヒト；成長ホルモン放出因子1-40、ヒト；成長ホルモン放出因子1-40、アミド、ヒト；成長ホルモン放出因子30-44、アミド、ヒト；成長ホルモン放出因子、マウス；成長ホルモン放出因子、ヒツジ；成長ホルモン放出因子、ラット；ビオチニル-成長ホルモン放出因子、ラット；GHRP-6〔His<sup>1</sup>, Lys<sup>5</sup>〕-GHRP〕-ヘキサリル（成長ホルモン放出-αセバプチド）；及び〔D-Lys<sup>5</sup>〕-GHRP-6を含むが、これらに限定されない成長ホルモンセバプチド。

【0073】  $[Arg^6] - GTP$ —結合タンパク質フラグメント、 $G_{sa}$  :  $GTP$ —結合タンパク質フラグメント、 $G_{\beta}$  :  $GTP$ —結合タンパク質フラグメント、 $G_{\alpha}$  :  $GTP$ —結合タンパク質フラグメント、 $G_{\alpha 1}$  :  $GTP$ —結合タンパク質フラグメント、 $G_{\alpha 2}$  :  $GTP$ —結合タンパク質フラグメント、 $G_{\alpha 12}$ を含むが、これらに限定されない  $GTP$ —結合タンパク質フラグメントペプチド。

【0074】グアニリン、ヒト；グアニリン、ラット；及びウログラニリンを含むが、これらに限定されないグアニリン。

32

【0075】インヒピン、ウシ：インヒピン、 $\alpha$ -サブユニット1-32、ヒト：[Tyr<sup>6</sup>]—インヒピン、 $\alpha$ -サブユニット1-32、ヒト：清純インヒピン様ペプチド、ヒト；[Tyr<sup>6</sup>]—清純インヒピン様ペプチド、ヒト；インヒピン、 $\alpha$ -サブユニット1-32、ブタ；及び[Tyr<sup>6</sup>]—インヒピン、 $\alpha$ ：GTP-サブユニット1-32、ブタを含むが、これらに限定されないインヒピン様ペプチド。

【0076】インスリン、ヒト：インスリン、ブタ：I  
 GF-1、ヒト：インスリン様成長因子I I (69-8  
 4)、プロインスリン様成長因子I I (68-10  
 2)、ヒト：プロインスリン様成長因子I I (105-  
 128)、ヒト：[Asp<sup>728</sup>]—インスリン、ヒト  
 ：[Lys<sup>678</sup>]—インスリン、ヒト；[Leu<sup>678</sup>]  
 —インスリン、ヒト；[Val<sup>678</sup>]—イン  
 スリン、ヒト；[Ala<sup>678</sup>]—インスリン、ヒト：  
 [Asp<sup>728</sup>、Pro<sup>678</sup>]—インスリン、ヒト；  
 [Lys<sup>728</sup>、Pro<sup>678</sup>]—インスリン、ヒト；  
 [Leu<sup>728</sup>、Pro<sup>678</sup>]—インスリン、ヒト；  
 [Val<sup>728</sup>、Pro<sup>678</sup>]—インスリン、ヒト；  
 [Ala<sup>728</sup>、Pro<sup>678</sup>]—インスリン、ヒト  
 B22—B30インスリン、ヒト：B23—B30イン  
 スリン、ヒト；B25—B30インスリン、ヒト；B2  
 6—B30インスリン、ヒト；B27—B30インスリ  
 ン、ヒト；B29—B30インスリン、ヒト；ヒトイン  
 スリンA鎖、及びヒトインスリンB鎖を含むが、これら  
 に限定されないインスリンペプチド。

【0077】インターロイキン- $1\beta$  165-181, ラット;及びインターロイキン-8 (IL-8, CINC/gro)、ラットを含むが、これらに限定されないインターロイキンペプチド。

【0078】ラミニン； $\alpha 1(1)-CB3$  435-438、ラット；及びラミニン結合阻害剤を含むが、これらに限定されないラミニンペプチド。

【0079】レプチン93-105、ヒト：レプチン22-56、ラット：Ty<sup>r</sup>-レプチン26-39、ヒト；及びレプチン116-130、アミド、マウスを含むがこれらに限定されないレプチンペプチド。

【0080】ロイコミオサプレッション (LMS) ;ロイコピロキニン (LPK) ;ロイコキニンI ;ロイコキニンII ;ロイコキニンIII ;ロイコキニンV ;ロイコキニンVI ;ロイコキニンVII ;及びロイコキニンVIIIを含むがこれらに限定されないロイコキニンペプチド。

【0081】アンチド； $G_n-RH$  11、ニワトリ；  
黄体形成ホルモン放出ホルモン（ $LH-RH$ ）（ $G_n R$   
 $H$ ）；ピオチニール- $LH-RH$ ；セトロレリックス（ $D$   
 $-2(0761)$ ）； $[D-A1a^6]$ - $LH-RH$ ； $[D$   
 $I n^6]$ - $LH-RH$ （ニワトリ $LH-RH$ ）； $[D$   
 $eu^6-Va^1]$ - $LH-RH$  1-9 エチルアミ

ド: [D-Lys<sup>6</sup>] - LH-RH; [D-Phe<sup>8</sup>, Pro<sup>9</sup>, D-Phe<sup>10</sup>] - LH-RH; [DPh<sup>10</sup>, D-Ala<sup>6</sup>] - LH-RH; [Des-Gly<sup>10</sup>] - LH-RH, エチルアミド; [D-Ala<sup>6</sup>, Des-Gly<sup>10</sup>] - LH-RH, エチルアミド [D-Trp<sup>6</sup>] - LH-RH, エチルアミド; [D-Trp<sup>6</sup>, Des-Gly<sup>10</sup>] - LH-RH, エチルアミド (デスロレリン); [DSer (But)<sup>6</sup>, Des-Gly<sup>10</sup>] - LH-RH, エチルアミド; エチルアミド; ロイプロリド; LH-RH4-10; LH-RH 7-10; LH-RH, 遊離酸; LH-RH, ヤツメウナギ; LH-RH, サケ; [Lys<sup>7</sup>] - LH-RH; [Trp<sup>7</sup>, Leu<sup>8</sup>] - LH-RH; 遊離酸; 及び [(t-Bu)DSer<sup>6</sup>, (Ala)Gly<sup>10</sup>] - LH-RH を含むが、これらに限定されない黄体形成ホルモン放出ホルモンペプチド。

【0082】マストバラン; mas7; mas8; mas17; 及びマストバランXを含むが、これらに限定されないマストバランペプチド。

【0083】MCDペプチドHRR-1; 及びMCDペプチドHRR-2を含むがこれらに限定されないMCDペプチド。

【0084】[Ac-Cys<sup>1</sup>, DPh<sup>7</sup>, Cys<sup>10</sup>] - α-MSH4-13, アミド; α-メラノ細胞刺激ホルモン; α-MSH, 遊離酸; β-MSH, プタ、ピオチニル-α-メラノ細胞刺激ホルモン; ピオチニル-[Nle<sup>1</sup>, D-Phe<sup>7</sup>] - α-メラノ細胞刺激ホルモン; [Des-アセチル] - α-MSH; [Dph<sup>7</sup>] - α-MSH, アミド; ガンマ1-MSH, アミド; [Lys<sup>9</sup>] - ガンマ1-MSH, アミド; MSH放出阻害因子, アミド; [Nle<sup>6</sup>] - α-MSH, アミド; [Nle<sup>1</sup>, D-Phe<sup>7</sup>] - α-MSH; N-アセチル, [Nle<sup>6</sup>, DPh<sup>7</sup>] - α-MSH4-10, アミド; β-MSH, ヒト; 及びガンマ-MSHを含むが、これらに限定されないメラノ細胞刺激ホルモン (MSH) ペプチド。

【0085】モルフィセプチン (β-カソモルフィン-4アミド); [D-Pro<sup>4</sup>] - モルフィセプチン; 及び [N-MePhe<sup>9</sup>, D-Pro<sup>4</sup>] - モルフィセプチンを含むが、これらに限定されないモルフィセプチンペプチド。

【0086】モルチン、イヌ、モルチン、プタ; ピオチニル-モルチン、プタ; 及び [Leu<sup>17</sup>] - モルチン、プタを含むがこれらに限定されないモルチンペプチド。

【0087】Ac-Asp-Glu; アフリカマイマイ心臓興奮性ペプチド-1 (ACEP-1) (アフリカマイマイ (*Achatina fulica*)); 脂肪動員性ホルモン (AKH) (*Locusta*); 脂肪動員性ホルモン (*Heliothis zea* 及び *Mandu*

*ca sexta*); アリデシン; *Tabanus stratus* 脂肪動員性ホルモン (Taa-AKH); 脂肪動員性ホルモン I (*Locusta migratoria*); 脂肪動員性ホルモン II (*Schistocerca gregaria*); 脂肪動員性ホルモン I (AKH-3); 脂肪動員性ホルモン G (AKH-G) (*Gryllus bimaculatus*); アラトロビン (AT) (*Manduca sexta*); アラトロビン G-13 (*Manduca sexta*); APGWアミド (*Lymnaea stagnalis*); プカリン; セレベリン; [Des-Ser<sup>1</sup>] - セレベリン; コラソニン (*American Cockroach Periplaneta americana*); 甲殻類心臓作用性ペプチド (CCA-P); 甲殻類エリスロポア; DF2 (*Procambarus clarikii*); ジアゼバム-結合阻害剤フラグメント、ヒト; ジアゼバム-結合阻害剤フラグメント (ODN); エレドイシン関連ペプチド; FMRFアミド (軟体動物心臓興奮性神経ペプチド); Gly-Pro-Glu (GPE)、ヒト; グラニルベリン; 頭部活性化神経ペプチド; [His<sup>1</sup>] - コラソニン; ナナフシトレハロース上昇ホルモン I; *Tabanus atratus* トレハロース上昇ホルモン (Taa-HoTH); イソグバシン塩酸塩; ピククリンメチオタイド; ビバリン-4-スルホニル; プロピオメラノコルチンの結合タンパク質 (POMC)、ウシ; 結合ペプチド、ラット; KSAYMRDアミド (*P. redivivus*); カッシニン; キネテンシン; レビタイド; リトリン; LUQ81-91 (*Ap130* *californica*); LUQ83-91 (*Ap130* *californica*), 簡作動性ペプチド I (ペリプラネチン CC-1) (ニューロホルモン D); 簡作動性ペプチド I I (ペリプラネチン CC-2); ミオモジュリン; ニューロン特異的ペプチド; ニューロン特異的エンラゼ 404-443, ラット; 神経ペプチド FFF; 神経ペプチド K, プタ; NEI (プレプロ-MCH131-143) 神経ペプチド, ラット; NGE (プレプロ-MCH110-128) 神経ペプチド, ラット; NFI (*Procambarus clarikii*); PBAN-1 (*Bombyx mori*); Hez-PBAN (*Heliothis zea*); SCPB (アメフラシ由来心臓活性ペプチド); セクレトニューリン、ラット; アッパオレイン; ウレキスタキニン I; ウレキスタキニン II; ゼノブシン関連ペプチド I; ゼノブシン関連ペプチド I I; ベグロペプチド (Pep)、アメフラシ; ペプチド F I, ロブスター; フィロメチン; ホリスデスマストバラン (*polistes mastoparan*); プロクトリン; ラナテンシン; Ro I (*Lubber Grasshopper, Romalea micrope*

ra); Roll (Lubber Grasshopper, *Romalea microptera*); SALMFアミド1 (S1); SALMFアミド2 (S2); 及びSCPAを含むがこれらに限定されない神経ペプチド。

【0088】[Leu<sup>31</sup>, Pro<sup>34</sup>] -神経ペプチドY、ヒト; 神経ペプチドF (*Moniezia expansa*); B1BP3226NPY拮抗剤: ビス(31/31') [(Cys<sup>81</sup>, Trp<sup>87</sup>, Nva<sup>84</sup>) NPY31-36]; 神経ペプチドY、ヒト、ラット; 神経ペプチドY1-24アミド、ヒト; ビオチニル-神経ペプチドY; [D-Tyr<sup>17,26</sup>, D-Thr<sup>32</sup>] -NPY27-36; Des10-17 (シク7-21) [Cys<sup>7,21</sup>, Pro<sup>81</sup>] -NPY; C2-NPY; [Leu<sup>81</sup>, Pro<sup>84</sup>] 神経ペプチドY、ヒト; 神経ペプチドY、遊離酸、ヒト; 神経ペプチドY、遊離酸、ブタ; プレプロNPY68-97、ヒト; N-アセチル-[Leu<sup>18</sup>, Leu<sup>31</sup>] NPY24-36; 神経ペプチドY、ブタ [D-Trp<sup>32</sup>] -神経ペプチドY、ブタ; [D-Trp<sup>32</sup>] NPY1-36、ヒト; [Leu<sup>17</sup>, D-Trp<sup>32</sup>] 神経ペプチドY、ヒト; [Leu<sup>17</sup>, Pro<sup>14</sup>] -NPY、ブタ; NPY2-36、ブタ; NPY3-36、ヒト; NPY13-36、ブタ; NPY16-36、ブタ; NPY18-36、ブタ; NPY20-36; NPY22-36; NPY26-36; [Pro<sup>24</sup>] -NPY1-36、ヒト; [Pro<sup>34</sup>] -神経ペプチドY、ブタ; PYX-1; PYX-2; T4 -NPY (33-36) 4及びTyr (OMe)<sup>51</sup> -神経ペプチドY、ヒトを含むが、これらに限定されない神経ペプチドY (NPY) ペプチド。

【0089】グリア由来神経栄養因子 (GDNF); 脳由来神経栄養因子 (BDNF); 及び毛様体神経栄養因子 (CNTF) を含むがこれらに限定されない神経栄養因子。

【0090】オレキシンA; オレキシンB、ヒト; オレキシンB、ラット、マウス; を含むがこれらに限定されないオレキシン。

【0091】 $\alpha$ -カゼインフラグメント90-95; B AM-1 SP; カソモキニンL; カソキニンD; クリスタリン; DALDA; デルメドスファリン (デルトルフィン) (*Phylomedusa sauvagei*); [D-Ala<sup>5</sup>] -デルトルフィン1; [D-Ala<sup>1</sup>] -デルトルフィン11; [エンドモルフィン-1]; エンドモルフィン-2; キョートロフィン; [DAr<sup>5</sup>] -キョートロフィン; モルフィン寛容ペプチド; モルフィン変型ペプチド、C-末端フラグメント; モルフィン修飾神経ペプチド (A-18-F-NH2); ノクセプチン [オルファンFQ] (ORL1A

ゴニスト); TIPP; Tyr-MIF-1; Tyr-W-MIF-1; パロルフィン; LW-ヘモルフィン-6、ヒト; Leu-パロルフィン-Arg; 及びZ-P RorD-Leuを含むがこれらに限定されないオピオイドペプチド。

【0092】[Asu<sup>6</sup>] -オキシトシン; オキシトシン; ビオチニル-オキシトシン; [Thr<sup>1</sup>, Gly<sup>7</sup>] -オキシトシン; 及びトシノイン酸 ([Ile<sup>9</sup>] -プレシノイン酸) を含むがこれらに限定されないオキシトシンペプチド。

【0093】PACAP1-27、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP (1-27) -Gly<sup>16</sup>-Lys-Arg-NH2、ヒト; [Des-Gln<sup>16</sup>] -PACAP6-27、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP38、カエル; PACAP27-NH2、ヒト、ヒツジ、ラット; ビオチニル-PACAP27-NH2、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP6-27、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP38、ヒト、ヒツジ、ラット; ビオチニル-PACAP38、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP6-38、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP27-NH2、ヒト、ヒツジ、ラット; ビオチニル-PACAP27-NH2、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP6-27、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP38、ヒト、ヒツジ、ラット; ビオチニル-PACAP38、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP6-38、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP38 16-38、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP58 31-38、ヒト、ヒツジ、ラット; ACAP38 31-38、ヒト、ヒツジ、ラット; PACAP関連ペプチド (PRP)、ヒト; 及びPACAP関連ペプチド (PRP)、ラットを含むがこれらに限定されないPACAP (脳下垂体アデニルシクラーゼ活性化ペプチド)。

【0094】クロモスタチン、ウシ; パンクレアスタチン (hPST-52) (クロモグラニンA250-301、アミド); パンクレアスタチン24-52 (hPST-29)、ヒト; クロモグラニンA286-301、アミド、ヒト; パンクレアスタチン、ブタ; ビオチニル-パンクレアスタチン、ブタ; [Nle<sup>6</sup>] -パンクレアスタチン、ブタ; [Tyr<sup>6</sup>, Nle<sup>6</sup>] -パンクレアスタチン、ブタ; [Tyr<sup>6</sup>] -パンクレアスタチン、ブタ; パラスタチン1-19 (クロモグラニンA347-365)、ブタ; パンクレアスタチン (クロモグラニンA264-314-アミド、ラット; ビオチニル-パンクレアスタチン (ビオチニル-クロモグラニンA264-314-アミド); [Tyr<sup>6</sup>] -パンクレアスタチン、ラット; パンクレアスタチン26-51、ラット; 及びパンクレアスタチン33-49、ブタを含むが、これらに限定されないパンクレアスタチンペプチド。

【0095】膵臓ポリペプチド、トリ; 膵臓ポリペプチ

10

20

30

40

50

ド、ヒト；C-フラグメント脾臓ポリペプチド酸、ヒト；C-フラグメント脾臓ポリペプチドアミド、ヒト；脾臓ポリペプチド (*Rana temporaria*)；脾臓ポリペプチド、ラット；及び脾臓ポリペプチド、サケを含むが、これらに限定されない脾臓ポリペプチド。

[0096] [Asp<sup>76</sup>] →副甲状腺ホルモン39-84、ヒト; [Asp<sup>76</sup>] →副甲状腺ホルモン53-84、ヒト; [Asn<sup>76</sup>] →副甲状腺ホルモン1-84、ヒト; [Asn<sup>70</sup>] →副甲状腺ホルモン64-84、ヒト; [Asn<sup>8</sup>, Leu<sup>16</sup>] →副甲状腺ホルモン1-34、ヒト; [Cys<sup>e, 28</sup>] →副甲状腺ホルモン1-34、ヒト; 高カルシウム血症悪性因子1-40; [Leu<sup>8</sup>] →副甲状腺ホルモン1-34、ヒト; [Lys (ビオチリル)<sup>13</sup>, Nle<sup>a, 14</sup>, Tyr<sup>34</sup>] →副甲状腺ホルモン1-34、アミド; [Nle<sup>b, 18</sup>, Tyr<sup>34</sup>] →副甲状腺ホルモン1-34、アミド; [Nle<sup>c, 18</sup>, Tyr<sup>34</sup>] →副甲状腺ホルモン3-34、アミド、ウシ; [Nle<sup>e, 18</sup>, Tyr<sup>34</sup>] →副甲状腺ホルモン1-34、アミド、ヒト; [Nle<sup>f, 18</sup>, Tyr<sup>34</sup>] →副甲状腺ホルモン1-34、アミド、ヒト; [Nle<sup>g, 18</sup>, Tyr<sup>34</sup>] →副甲状腺ホルモン3-34、アミド、ヒト; [Nle<sup>h, 18</sup>, Tyr<sup>34</sup>] →副甲状腺ホルモン7-34、アミド、ウシ; [Nle<sup>i, 21</sup>, Tyr<sup>34</sup>] →副甲状腺ホルモン1-34、アミド、ラット; 副甲状腺ホルモン44-68、ヒト; 副甲状腺ホルモン1-31、ウシ; 副甲状腺ホルモン3-34、ウシ; 副甲状腺ホルモン1-31、アミド、ヒト; 副甲状腺ホルモン1-34、ヒト; 副甲状腺ホルモン1-34、ラット; 副甲状腺ホルモン1-38、ヒト; 副甲状腺ホルモン1-44、ヒト; 副甲状腺ホルモン28-48、ヒト; 副甲状腺ホルモン39-68、ヒト; 副甲状腺ホルモン39-84、ヒト; 副甲状腺ホルモン53-84、ヒト; 副甲状腺ホルモン69-84、ヒト; 副甲状腺ホルモン70-84、ヒト; [Pro<sup>34</sup>] →ペプチドYY (PYY)、ヒト; [Tyr<sup>34</sup>] 高カルシウム血症悪性因子1-40; [Tyr<sup>34</sup>] →副甲状腺ホルモン1-44、ヒト; [Tyr<sup>34</sup>] →副甲状腺ホルモン1-34、ヒト; [Tyr<sup>34</sup>] →副甲状腺ホルモン27-48、ヒト; [Tyr<sup>34</sup>] →副甲状腺ホルモン7-34アミド、ウシ; [Tyr<sup>33</sup>] →副甲状腺ホルモン43-68、ヒト; [Tyr<sup>33</sup>, Asn<sup>76</sup>] →副甲状腺ホルモン52-84、ヒト; 及び[Tyr<sup>33</sup>] →副甲状腺ホルモン63-84、ヒトを含むが、これらに限定されない副甲状腺ホルモンペプチド。

【0097】PTHrP ([Tyr<sup>34</sup>]-PTHrP 1-36アミド)、ニフトリ; hHCF-(1-34)

—NH<sub>2</sub> (液性高カルシウム血症因子)、ヒト; PTH  
関連タンパク質1—34、ヒト; ビオチニル—PTH  
関連タンパク質1—34、ヒト; [Tyr<sup>34</sup>]—PTH  
関連タンパク質1—34アミド、ヒト; PTH—関連  
タンパク質1—37、ヒト; PTH—関連タンパク質7—  
34アミド、ヒト; PTH—関連タンパク質38—64  
アミド、ヒト; PTH—関連タンパク質67—86アミ  
ド、ヒト; PTH—関連タンパク質107—111アミ  
ド、ヒト、ラット、マウス; PTH—関連タンパク質  
107—111遊離酸; PTH—関連タンパク質107—  
138、ヒト; 及びこれらに限定されない哺乳類ホル  
モン (PTH) 関連ペプチド。

【0098】ペプチドT:  $[D-A1a^1]$  -ペプチドT; 及び  $[D-A1a^1]$  -ペプチドTアミドを含むが、これらに限定されないペプチドTペプチド。

【0099】プロラクチン-放出ペプチド31、ヒト：プロラクチン-放出ペプチド20、ヒト；プロラクチン-放出ペプチド31、ラット；プロラクチン-放出ペプチド20、ラット；プロラクチン-放出ペプチド31、ウシ；及びプロラクチン-放出ペプチド20、ウシを含むが、これらに限定されないプロラクチン-放出ペプチド

[O100] PYY、ヒト:PYY3-36、ヒト:ビ  
オチニル-PYY、ヒト:PYY、ブタ、ラット;及び  
[Leu<sup>31</sup>、Pro<sup>34</sup>]-PYY、ヒトを含むが、  
これらに限定されないペプチドYY (PYY) ペプチ  
ド。

【0101】アセチル、アンギオテンシン1-14、ヒト；アンギオテンシン1-14、ブタ；レニン基質ペプチドラデカペプチド、ラット；[Cys<sup>5</sup>]-レニン基質ペプチドラデカペプチド、ラット；[Leu<sup>5</sup>]-レニン基質ペプチドラデカペプチド、ラット；及び[Val<sup>5</sup>]-レニン基質ペプチドラデカペプチド、ラットを含むが、これらに限定されないレニン感受性ペプチド。

【0102】セクレチン、イヌ；セクレチン、ニワトリ；セクレチン、ヒト；ピオチニル-セクレチン、ヒト；セクレチン、ブタ；及びセクレチン、ラットを含むが、これらに限定されないセクレチンペプチド。

[10103] B1M-23027: ビオチニル-ゾマト  
 スタチン: ビオチニル-コルチスタチン17、ヒト: コル  
 チスタチン14、ラット: コルチスタチン17、ヒト:  
 $[Tyr^0]$  -コルチスタチン17、ヒト: コルチスタ  
 チン29、ラット:  $[D-Trp^8]$  -ゾマトスタチン  
 $[D-Trp^8, D-Cys^{15}]$  -ゾマトスタチン:  
 $[D-Trp^8, Tyr^{15}]$  -ゾマトスタチン:  $[D-$   
 $Trp^{15}]$  -ゾマトスタチン: NTB (ナルリベ  
 ン):  $[Nle^6]$  -ゾマトスタチン1-28: オクト  
 レオチド (SMS 201-995): プロゾマトスタチ

ン1-32、ブタ；[Tyr<sup>2</sup>] - ソマトスタチン；  
[Tyr<sup>1</sup>] - ソマトスタチン；[Tyr<sup>1</sup>] - ソマト  
スタチン28 (1-14)；[Tyr<sup>11</sup>] - ソマトス  
タチン；[Tyr<sup>8</sup>、D-Trp<sup>9</sup>] - ソマトスタチ  
ン；ソマトスタチン；ソマトスタチン類似体；ソマトス  
タチン-25；ソマトスタチン-28；ソマトスタチン  
28 (1-12)；ビオチニル-ソマトスタチン-2  
8；[Tyr<sup>6</sup>] - ソマトスタチン-28；[Leu<sup>8</sup>、  
D-Trp<sup>32</sup>、Tyr<sup>15</sup>] - ソマトスタチン  
-28；ビオチニル-[Leu<sup>8</sup>、D-Trp<sup>32</sup>、Tyr<sup>15</sup>]  
- ソマトスタチン-28；ソマトスタチン-  
28 (1-14)；及びソマトスタチン類似体、RC-  
160を含むが、これらに限定されないソマトスタチン  
(GIF) ペプチド。

【0104】Gタンパク質類似体-2：Ac-[Arg<sup>5</sup>、Sar<sup>9</sup>、Met (O2)<sup>11</sup>] - サブスタンスP  
6-11；[Arg<sup>5</sup>] - サブスタンスP；Ac-Trp<sup>3</sup>、5-  
ビス (トリフルオロメチル) ベンジルエス  
テル；Ac-[Arg<sup>6</sup>、Sar<sup>9</sup>、Met (O2)<sup>11</sup>] - サブ  
スタンスP6-11；[D-Ala<sup>4</sup>] - サブスタンスP4-11；  
[Tyr<sup>8</sup>、D-Phe<sup>7</sup>、D-His<sup>6</sup>] - サブスタンスP6-11 (センダイ  
ン)；ビオチニル-サブスタンスP；ビオチニル-NT  
E [Arg<sup>7</sup>] - サブスタンスP；[Tyr<sup>8</sup>] - サブ  
スタンスP；[Sar<sup>9</sup>、Met (O2)<sup>11</sup>] - サブ  
スタンスP；[D-Pro<sup>2</sup>、D-Trp<sup>7,3</sup>] - サ  
ブスタンスP；[D-Pro<sup>2</sup>、D-Trp<sup>7,3</sup>] - サ  
ブスタンスP4-11；サブスタンスP4-11；  
[D-Trp<sup>7,3</sup>] - サブスタンスP；[ (デヒド  
ロ) Pro<sup>2</sup>、Pro<sup>2</sup>] - サブスタンスP；[デ  
ヒドロ-Pro<sup>2</sup>] - サブスタンスP4-11；[Glp<sup>5</sup>、  
(Me) Phe<sup>8</sup>、Sar<sup>9</sup>] - サブスタンスP  
5-11；[Glp<sup>5</sup>、Sar<sup>9</sup>] - サブスタンスP5  
-11；[Glp<sup>5</sup>] - サブスタンスP5-11；ヘ  
キサーサブスタンスP (サブスタンスP5-11)；ヘ  
キサーサブスタンスP (サブスタンスP6-11)；[Me  
Phe<sup>8</sup>、Sar<sup>9</sup>] - サブスタンスP；[Nle<sup>11</sup>]  
- サブスタンスP；オクターサブスタンスP (サ  
ブスタンスP4-11)；[pGlu<sup>1</sup>] - ヘキサー  
サブスタンスP ([pGlu<sup>1</sup>] - サブスタンスP6-11)；  
[pGlu<sup>1</sup>、D-Pro<sup>2</sup>] - サブスタンスP  
6-11；[(pNO2) Phe<sup>7</sup>、Nle<sup>11</sup>] - サ  
ブスタンスP；ペンタサブスタンスP (サブスタンスP  
7-11)；[Pro<sup>2</sup>] - サブスタンスP；GR73  
632、サブスタンスP7-11；[Sar<sup>9</sup>] - サ  
ブスタンスP4-11；[Sar<sup>9</sup>] - サブスタンスP；  
セプチド ([pGlu<sup>1</sup>、Pro<sup>2</sup>] - サブスタンスP  
6-11)；スパンチド1；スパンチド11；サブ  
スタンスP；サブスタンスP、マダラ；サブスタンスP、タ  
ラ；サブスタンスP拮抗剤；サブスタンスP-Gly-

Lys-Arg；サブスタンスP1-4；サブスタンス  
P1-6；サブスタンスP1-7；サブスタンスP1-  
9；デカ-サブスタンスP (サブスタンスP2-1  
1)；ノナ-サブスタンスP (サブスタンスP3-1  
1)；サブスタンスPテトラペプチド (サブスタンスP  
8-11)；サブスタンスPトリペプチド (サブスタ  
ンスP9-11)；サブスタンスP、遊離態；サブスタ  
ンスPメチルエステル；及び[Tyr<sup>8</sup>、Nle<sup>11</sup>] サ  
ブスタンスPを含むが、これらに限定されないサブ  
スタンスPペプチド。

【0105】[Ala<sup>4</sup>、β-Ala<sup>5</sup>] ニューロキニ  
ンA4-10；エドイシン；ロカスタタキニン (l  
ocustatachykinin) I (Lom-TK-1) (Locusta migratoria)；  
ロカスタタキニンII (Lom-TK-II) (Loc  
usta migratoria)；ニューロキニンA  
4-10；ニューロキニンA (ニューロメジンL、サ  
ブスタンスK)；ニューロキニンA；タラ及びマス；ビ  
オチニル-ニューロキニンA (ビオチニル-ニューロメ  
ジンL、ビオチニル-サブスタンスK)；[Tyr<sup>6</sup>] -  
ニューロキニンA；[Tyr<sup>6</sup>] - サブスタンスK；F  
R64349；[Lys<sup>5</sup>、Gly<sup>6</sup> - (R) - ガンマ  
-ラクタム-Leu<sup>7</sup>] - ニューロキニンA3-10；  
GR83074；GR87389；GR94800；  
[β-Ala<sup>5</sup>] - ニューロキニンA4-10；[Nle<sup>11</sup>]  
- ニューロキニンA4-10；[Trp<sup>7</sup>、β  
-Ala<sup>5</sup>] - ニューロキニンA4-10；ニューロキ  
ニンB (ニューロメジンK)；ビオチニル-ニューロキ  
ニンB (ビオチニル-ニューロメジンK)；[MePhe<sup>8</sup>]  
- ニューロキニンB；[Pro<sup>2</sup>] - ニューロキ  
ニンB；[Tyr<sup>6</sup>] - ニューロキニンB；ニューロメ  
ジンB、ブタ；ビオチニル-ニューロメジンB、ブ  
タ；ニューロメジンB-30、ブタ；ニューロメジンB-3  
2、ブタ；ニューロメジンB受容体拮抗剤；ニューロメ  
ジンC、ブタ；ニューロメジンN、ブタ；ニューロメ  
ジン (U-8)、ブタ；ニューロメジン (U-25)、ブ  
タ；ニューロメジンU、ラット；神経ペプチド-ガンマ  
(ガンマープレブロタキニン72-92)；PG-K  
11；フィロリトリン；[Leu<sup>4</sup>] - フィロリトリ  
ン (Phylloidesa Sauvagei)；フィ  
サラミン (physalaemin)；フィサラミン  
1-11；シリロリニン (schillerinin)  
11、アミド、トラザメ；センクチド (senktid  
e)、選択的ニューロキニンB受容体ペプチド；[Se  
r<sup>7</sup>] - ニューロメジンC；β-プレブロタキニン6  
9-91、ヒト；β-プレブロタキニン111-12  
9、ヒト；タキプレシンI；セノブリン；及びセノブ  
リン25 (ゼニン25)、ヒトを含むが、これらに限定  
されないタキニンペプチド。

【0106】ビオチニル-甲狀腺刺激ホルモン-放出

ルモン: [Glu<sup>1</sup>] -TRH; His-Pro-ジケトベラジン: [3-Me-His<sup>6</sup>] -TRH; pGlu-Gln-Pro-アミド; pGlu-His: [Phe<sup>1</sup>] -TRH; プレプロTRH53-74: プレプロTRH83-106; プレプロTRH160-169 (Ps4, TRH-活性化ペプチド): プレプロTRH178-199; 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH); TRH、遊離酸: TRH-SH Pro; 及びTRH前駆体ペプチドを含むが、これに限定されない甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) ペプチド。

【0107】オメガ-アガトキシンT K、アジェレニン (クモ, *Agelena opulenta*); アバミン (ミツバチ, *Apis mellifera*); カルシジン (CaC) (グリーンマンバ, *Dendroaspis angusticeps*); カルシセプチン (ブラックマンバ, *Dendroaspis polyplepis polyplepis*); カリプトキシン (ChTX) (サソリ, *Leiurus quinquestratus var. hebraeus*); クロトキシン; コノトキシンGI (マリンズネイル, *Conus geographus*); コノトキシンGS (マリンズネイル, *Conus geographus*); コノトキシンMI (Marine *Conus magus*); α-コノトキシンEI, *Conus ermineus*; α-コノトキシンSIA; α-コノトキシンIMI; α-コノトキシンSI (コニスネイル, *Conus striatus*); ミクロ-コノトキシンGIIIB (マリンズネイル, *Conus geographus*); オメガ-コノトキシンMVIC (Conus *magus*); オメガ-コノトキシンGVIA (マリンズネイル, *Conus geographus*); オメガ-コノトキシンMVIIA (Conus *magus*); オメガ-コノトキシンMVIIC (Conus *magus*); オメガ-コノトキシンSVIB (コニスネイル, *Conus striatus*); エンドキシン阻害剤: ジオグラフトキシンI (GTX-1) (α-コノトキシンGIIIA); イブリオトキシン (IbTX) (サソリ, *Buthus taurus*); カリオトキシン1-37; カリオトキシン (サソリ, *Androctonus mauretanicus mauretanicus*); MCDペプチド (MCD-ペプチド, ペプチド401); マルガトキシン (MgTX) (サソリ, *Centruroides margaritatus*); ニューロトキシンNSTX-3 (バヴァニューギアクエカ、*Nephila maculata*); PLTX-II (クモ, *Plectrocypris tristis*); スキュラトキシン (リユーロトキシンI); 及びスチコダクシラトキシン (ShK) を含むが、これらに限定されない

10

20

30

40

50

キシネプチド。  
【0108】VIP、ヒト、ブタ、ラット、ヒツジ; VIP-Gly-Lys-Arg-NH<sub>2</sub>; ビオチニル-PHI (ビオチニル-PHI-27); ブタ; [Glp<sup>16</sup>] VIP16-28; ブタ; PHI (PHI-27); ブタ; PHI (PHI-27) ラット; PHM-27 (PHI) ヒト; プレプロVIP81-122; ヒト; プレプロVIP/PHM111-122; プレプロVIP/PHM156-170; ビオチニル-PHM-27 (ビオチニル-PHI); ヒト; 血管作用性腸収縮剤 (エンドテリン-β); 血管作用性腸ペプチド、モルモット; ビオチニル-VIP、ヒト、ブタ、ラット; 血管作用性腸管ペプチド11-2、ヒト、ブタ、ラット; 血管作用性腸管ペプチド10-28、ヒト、ブタ、ラット; 血管作用性腸管ペプチド11-28、ヒト、ブタ、ラット、ヒツジ; 血管作用性腸管ペプチド (タラ, *Gadus morhua*); 血管作用性腸管ペプチド6-28; 血管作用性腸管ペプチド拮抗剤; 血管作用性腸管ペプチド拮抗剤 ([Ac-Tyr<sup>1</sup>, D-Phe<sup>2</sup>] -GHRF1-29アミド); 血管作用性腸管ペプチド受容体拮抗剤 (4-Cl-D-Phe<sup>1</sup>, Leu<sup>1</sup>] -VIP); 及び血管作用性腸管ペプチド受容体結合阻害剤、L-8-Kを含むが、これらに限定されない血管作用性腸管ペプチド (VIP/PHI)。

【0109】バソプレッシン: [Asu<sup>1,8</sup>, Arg<sup>9</sup>] -バソプレッシン; バソトシン; [Asu<sup>1,8</sup>, Arg<sup>9</sup>] -バソトシン; [Lys<sup>9</sup>] -バソプレッシン; プレッシノン酸; [Arg<sup>9</sup>] -デスアミノバソプレッシンデスグリシンアミド; [Arg<sup>9</sup>] -バソプレッシン (AVP); [Arg<sup>9</sup>] -バソプレッシンデスグリシンアミド; ビオチニル-[D-Arg<sup>9</sup>] -バソプレッシン (ビオチニル-AVP); [Arg<sup>9</sup>] -バソプレッシン; デスアミノ-[Arg<sup>9</sup>] -バソプレッシン; デスアミノ-[D-Arg<sup>9</sup>] -バソプレッシン (DDVP); [デスアミノ-[D-3-(3'-ビリジル-Ala)] -[Arg<sup>9</sup>] -バソプレッシン; [1-(β-メルカプト-β-, β-シクロペンタメチレンプロピオン酸), 2-(O-メチル) チロシン] -[Arg<sup>9</sup>] -バソプレッシン; バソプレッシン代謝物神経ペプチド [pGlu<sup>1</sup>, Cys<sup>2</sup>]; バソプレッシン代謝物神経ペプチド [pGlu<sup>1</sup>, Cys<sup>2</sup>]; [Lys<sup>9</sup>] -デスアミノバソプレッシンデスグリシンアミド; [Lys<sup>9</sup>] -バソプレッシン; [Mpr<sup>1</sup>, Val<sup>2</sup>, DArg<sup>9</sup>] -バソプレッシン; [Phe<sup>1</sup>, Ile<sup>2</sup>, Orn<sup>3</sup>] -バソプレッシン ([Phe<sup>1</sup>, Orn<sup>3</sup>] -バソプレッシン); [Arg<sup>9</sup>] -バソプレッシン; 及び [d(CH2)5, Tyr(Me)<sup>8</sup>, Orn<sup>9</sup>] -バソプレッシンを含むが、これに限定されないバソプレッシン (ADH)。

【0110】蛍光性ヒトCMVプロテアーゼ基質；HC  
Vコアタンパク質59-58；HCV NS4Aタンパ  
ク質18-40（J株）；HCV NS4Aタンパ  
ク質21-34（J株）；E型肝炎ウイルス受容体結合  
フラグメント；B型肝炎ウイルスS領域120-1  
45；[Ala<sup>127</sup>]-B型肝炎ウイルスS領域  
120-131；ヘルペスウイルス阻害体2；HIVエ  
ンペロータンパク質フラグメント254-274；  
HIV gagフラグメント129-135；HIV基  
質；P18ペプチド；ペプチドT；[3、5ジオー  
Ty<sup>1</sup>]ペプチドT；R15K HIV-1阻害ペ  
チド；T20；T21；V3デカペプチドP18-11  
0；及びウイルス複製阻害ペプチドを含むが、これらに  
限定されないウイルス関連ペプチド。

【0111】各種ポリペプチドの特定類似体、フラグ  
メント及び／又は類似体フラグメントが上記に記載されて  
いるが、個々のポリペプチドの活性の全て又は一部を保  
持するその他類似体、フラグメント及び／又は類似体フ  
ラグメントもまた本発明の実施形態に有用であると理解  
される。類似体は、当業者により理解される各種方法に  
より得ることができる。例えばポリペプチド中の一部ア  
ミノ酸を、例えば抗体の抗原結合域あるいは基質分子へ  
の結合部位のような、構造との相互作用の結合能力を大  
きく損うことなく他のアミノ酸に置換してもよいだろ  
う。ポリペプチド薬物の相互作用能力及び特性がその生  
物学的機能活性を規定することから、アミノ酸配列中  
にあって、アミノ酸配列中にある特定のアミノ酸配列置換  
を行っても、同様の特性をポリペプチドに保持すること  
ができる。

【0112】このような置換を行う場合、アミノ酸の水  
溶性インデックスが考慮される。ポリペプチド上に相互  
作用性の生物学的機能を付与する際に水溶性アミノ酸イ  
ンデックスが重要性であることは当分野で一般的に理解  
されている。アミノ酸の相対的水溶性が、生じたポリペ  
プチドの二次構造に影響し、それが例えば酵素、基質、  
受容体、DNA、抗体、抗原等の他の分子とポリペプ  
チドとの相互作用を決定することは当分野で認められてい  
る。各アミノ酸にはその疎水性及び電荷特性に基づく治水性イ  
ンデックスが、以下のとおり割り当てられている：イソ  
ロイシン（+4.5）；バリン（+4.2）；ロイシン  
（+3.8）；フェニルアラニン（+2.8）；システ  
イン／システイン（+2.5）；メチオニン（+1.  
9）；アラニン（+1.8）；グリシン（-0.4）；  
スレオニン（-0.7）；セリン（-0.8）；トリプ  
トファン（-0.9）；チロシン（-1.3）；プロ  
リン（-1.6）；ヒスチジン（-3.2）；グルタミン  
酸塩（-3.5）；グルタミン（-3.5）；アスパ  
ラギン酸塩（-3.5）；アスパラギン（-3.5）；リ  
ジン（-3.9）；及びアルギニン（-4.5）。当業  
者に公知の如く、特定アミノ酸は同様の治水性インデ

ックス又はスコアを有する他アミノ酸により置換してもよ  
く、その結果にはやはり同様の生物活性を有するポリペ  
プチドが生ずる、即ち依然として生物機能的に等価なポ  
リペプチドを得ることができ、このような変更を行う  
際、その治水性インデックスが相互に±2の範囲内にある  
アミノ酸の置換であることが好ましく、相互に±1の  
範囲内にあるアミノ酸の置換が特に好ましく、相互に±  
0.5のアミノ酸が更に好ましい。

【0113】アミノ酸等の置換は親水性を基に効果的に  
成されることも当分野では知られている。米園特許第  
4,554,101号は、それに近接するアミノ酸の親  
水性により決定されるようなタンパク質の最大局所平均  
親水性は、タンパク質の生物学的特性と相関すること  
を規定している。米園特許第4,554,101号に詳述  
されている様に、アミノ酸残基には次の親水性値が割  
り当てられている：アルギニン（+3.0）；リジン（±  
3.0）；アスパラギン酸塩（+3.0）；グルタミン酸塩  
（+3.0±1）；セリン（+0.3）；アス  
パラギン（+0.2）；グルタミン（+0.2）；グリ  
シン（0）；スレオニン（-0.4）；プロリン（-  
0.5±1）；アラニン（-0.5）；ヒスチジン（-  
0.5）；システイン（-1.0）；メチオニン（-  
1.3）；バリン（-1.5）；ロイシン（-1.  
8）；イソロイシン（-1.8）；チロシン（-2.  
3）；フェニルアラニン（-2.5）；トリプトファン  
（-3.4）。当業者により理解される如く、アミノ酸  
は同様の親水性値を持ち、更に生物学的に等価であり、  
特に免疫学的に等価であるポリペプチドと置き換えるこ  
とができる。このような交換では、親水性値が互いに±  
2内にあるアミノ酸の置換が好ましく、互いが±1内  
にあるものが特に好ましく、互いが±0.5内にあるものが  
更に好ましい。

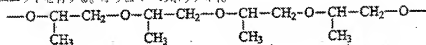
【0114】上記で略した様に、アミノ酸置換は一般に  
はアミノ酸側鎖置換基の相対類似性、例えばそれらの疎  
水性、親水性、電荷、大きさ等に基づいている。各種前  
記特性を考慮する典型的置換（即ちポリペプチドの生物  
活性を大きく変えることなく相互に交換できるアミノ  
酸）は当業者によく知られており、例えばアルギニンと  
リジン；グルタミン酸とアスパラギン酸；セリンとスレ  
オニン；グルタミンとアスパラギン；及びバリン、ロイ  
シンとイソロイシンが含まれる。

【0115】本発明の実施形態では、薬物-オリゴマー  
結合体の実質的な単分散混合物が提供される。好ましくは  
混合物中の結合体の少なくとも約96、97、98又は  
99パーセントが同一分子種を有する。より好ましく  
は、混合物は単分散の混合物である。さらに好ましくは、  
混合物は薬物-オリゴマー結合体の実質的に純粋な  
単分散の混合物である。さらに好ましくは、混合物  
中の結合体の少なくとも約96、97、98又は99  
パーセントが同一分子種及び同一分子構造を有する。最



適には、混合物は純粋な単分散の混合物である。

【0116】オリゴマーは当業者に良く知られているようなポリアルキレングリコール成分を含む。好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも2、3又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。より好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも5又は6個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。最適にはオリゴマーのポリアルキレングリコール成分は少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。オリゴマーのポリアルキレングリコール成分は好ましくはポリエチレングリ



この均一ポリプロピレングリコール構造は、ポリプロピレングリコール中の各酸素原子に隣接した1個のメチル置換型炭素分子を有する様に記載されている。このような均一ポリプロピレングリコール成分は親油性及び親水性の両方を示すことから、親油性ポリマー成分を使用しない両性成長ホルモン薬物-オリゴマー結合体には有益である。更に、ポリプロピレングリコール成分の第2アルコール成分と薬物との結合により、例えば胃の中に見いだされるトリプシン及びキモトリプシンのような酵素による分解に対する耐性が向上した薬物（例えばポリペプチド）が提供される。

【0117】本発明の実施形態による均一ポリプロピレングリコールは図1から13に例示され、以下記載されるように好ましく合成される。図11に例示の如く、1、2-エポキシプロパニオール53は第1アルコールブロッキング試薬と反応し、第2アルコール延長モノマー54を提供する。第1アルコールブロッキング試薬は当業者に理解されるような各種第1アルコールブロッキング試薬であり、 $\alpha$ -ブチルジフェニル塩化シリル及び $\alpha$ -ブチルジメチル塩化シリルのような塩化シリル化合物、及び $\text{Ac}_2\text{O}$ のようなエステル化試薬を含むが、これらに限定されない。好ましくは、第1アルコールブロッキング試薬は実質的に $\alpha$ -ブチルジフェニル塩化シリル又は $\alpha$ -ブチルジメチル塩化シリルのような第2アルコールブロッキング試薬と反応しない第1アルコールブロッキング試薬である。第2アルコール延長モノマー（54）はメタンスルホニルクロリド（ $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ ）と反応し、第1延長アルコールモノマーメシレート55を提供する。

【0118】あるいは、第2アルコール延長モノマー54は第2アルコールブロッキング試薬と反応し化合物56を提供する。第2アルコールブロッキング試薬は塩化ベンジルを含むがこれに限定されない、当業者に知られるような各種第2アルコールブロッキング試薬である。化合物56はB：脱ブロッキング試薬と反応せしめられ、ブロッキング試薬B：が除かれ、第1アルコール延長モノマー57を与える。B：脱ブロッキング試薬は当

※ルキレングリコール成分は好ましくはポリエチレングリコール成分、ポリプロピレングリコール成分、又はポリブチレングリコール成分のような低級アルキルポリアルキレングリコール成分である。ポリアルキレン成分がポリプロピレングリコール成分である場合には、ポリプロピレングリコール成分は好ましくは均一構造を有する。典型的な均一構造を有するポリプロピレングリコール成分は次の通りである：

【化3】

業者に理解されているような各種脱ブロッキング剤から選択される。第1アルコールがエステルを形成することによりブロックされた場合には、B：脱ブロッキング試薬は塩基（例えば炭酸リウム）のような脱エステル化試薬である。第1アルコールが塩化シリルを用いブロックされている場合には、B：脱ブロッキング試薬は好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリド（TBAF）である。第1アルコール延長モノマー57はメタンスルホニルクロリドと反応し第2アルコール延長モノマーメシレート58を与える。

【0119】第1アルコール延長モノマー54及び第2アルコール延長モノマー57は次の様にキャップされる。第2アルコール延長モノマー54は、キャッピング試薬と反応し、化合物59を提供する。キャッピング試薬は塩化メチルのようなハロゲン化アルキルを含むが、これに限定されない当業者により理解されるような各種キャッピング試薬である。化合物59は上記のB：脱ブロッキング試薬と反応し、第1アルコールキャッピングモノマー60を与える。第1アルコールキャッピングモノマー60はメタンスルホニルクロリドと反応し、第2アルコールキャッピングモノマーメシレート61を与える。第1アルコール延長モノマー57はキャッピング試薬と反応し化合物62を与える。キャッピング試薬は上記の各種キャッピング試薬であらう。化合物62はB：脱ブロッキング試薬と反応せしめられブロッキング成分B：が除かれ、第2アルコールキャッピングモノマー63を与える。B：脱ブロッキング試薬は当業者により理解されるような各種脱ブロッキング剤であり、パラジウム/活性炭触媒存在下のH<sub>2</sub>を含むが、これに限定されない。第2アルコールキャッピングモノマー63はメタンスルホニルクロリドと反応し第1アルコールキャッピングモノマーメシレート64を与える。図11に例示の実施形態はキャッピングモノマーの合成を示すが、同様の反応が実施されキャッピングポリマーが与えられることが理解される。

【0120】一般に、鎖延長は第1アルコールモノマー57のような第1アルコール延長モノマー又はポリマー

と第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートのような第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレート55とを反応させ各種均一ポリプロピレン鎖を与えるか、又は第2アルコール延長モノマー54のような第2アルコール延長モノマー又はポリマーと、第2アルコール延長モノマーメシレート58のような第2アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートとを反応させることで実行される。

【0121】例えば図13では、第1アルコール延長モノマーメシレート55は第1アルコール延長モノマー57と反応し、ダイマー化合物65を与える。あるいは、第2アルコール延長モノマーメシレート58は第2アルコール延長モノマー54と反応し、ダイマー化合物65を与える。ダイマー化合物65の上記B；ブロッキング成分を上記B；脱ブロッキング試薬を使用して取り除き、第1アルコール延長ダイマー66を与える。第1アルコール延長ダイマー66はエタンスルホニルクロリドと反応し第2アルコール延長ダイマーメシレート67を与える。あるいはダイマー化合物65の上記B；ブロッキング成分を上記B；脱ブロッキング試薬を使用し取り除き、第2アルコール延長ダイマー69を与える。第2アルコール延長ダイマー69はメタンスルホニルクロリドと反応させられ、第1アルコール延長ダイマーメシレート70を与える。

【0122】当業者により理解される如く、その他各種鎖長を得るために鎖延長プロセスが繰り返されるだろう。例えば図13に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー66は第1アルコール延長ダイマーメシレート70と反応し、テトラマー化合物72を与える。図13に更に例示されるように、一般的鎖延長反応図は第1アルコール延長モノマー又はポリマー73を第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレート74と反応させ、均一ポリプロピレンポリマー75を与える。m及びnの値はそれぞれ0から1000またはそれ以上の範囲である。好ましくは、m及びnはそれぞれ0から50である。図13に例示の実施形態は第1アルコール延長モノマー及び/又はポリマーメシレートと反応する第1アルコール延長モノマー及びポリマーを示すが、同様の反応は第2アルコール延長モノマー及び/又はポリマーと第2アルコール延長モノマー及び/又はポリマーメシレートを用いても実施できる。

【0123】第1アルコール延長モノマー又はポリマーの末端又は第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートの末端はそれぞれ、第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマーメシレート、あるいは第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロピレン鎖を与えるだろう。例えば図12に例示される如く、第1アルコール延長ダイマーメシレート70は第1アルコールキャッピングモノマー60と反応し、キャップされ/ブロックされた第1

アルコール延長トリマー71を与える。当業者により理解される如く、B；ブロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第1アルコール延長トリマーは第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートと反応し、キャップ型トリマー71を延長する。

【0124】第2アルコール延長モノマー又はポリマーの末端、又は第2アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートの末端はそれぞれ、第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマーメシレート、あるいは第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロピレン鎖を与えるだろう。例えば図12に例示される如く、第2アルコール延長ダイマーメシレート67は第2アルコールキャッピングモノマー63と反応し、キャップされ/ブロックされた第2アルコール延長トリマー68を与える。上記のように、B；ブロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第2アルコール延長トリマーは第2アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートと反応し、キャップ型トリマー68を延長する。図12に例示の成分はトリマーを与えるダイマーとキャッピングモノマーとの反応を示すが、キャッピングプロセスは均一ポリプロピレングリコール成分の合成時のいかなる時点でも実施でき、又はそれに代わり均一ポリプロピレングリコール成分はキャップされないまま与えられてもよいと理解される。図12に例示の実施形態はキャッピングモノマーを用いた合成によるポリブチレンオリゴマーのキャッピングを示しているが、本発明のポリブチレンオリゴマーは上記図1内に記載のキャッピング試薬を使用し直接キャップ（即ちキャッピングモノマーの付加なしに）してもよいと理解される。

【0125】本発明の実施形態による均一ポリプロピレングリコール成分は、ポリエチレングリコール成分に関しここに記載されている方法を含むがこれに限定されない当業者により理解される各種方法により、薬物、カルボン酸のような親油性成分、及び/又は各種その他成分に結合されている。

【0126】オリゴマーは親水性成分、親油性成分、スパーサー成分、リンカー成分及び末端成分を含むが、これに限定されない当業者により理解されるようにその他成分を1又はそれ以上含んでよい。オリゴマー内の各種成分は加水分解性又は非加水分解性の結合により相互に結合されている。

【0127】オリゴマーは更に糖、ポリアルキレングリコール、及びポリアミン/PEGコポリマーを含むが、これらに限定されない親水性成分を1又はそれ以上含んでよい。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合により結合されている場合には同一成分であり、同一アルキル構造を有すると考えられる。

例えば成分：

【化4】

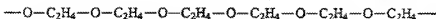
10

20

30

40

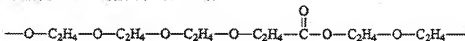
50



は 6 個のポリエチレングリコールサブユニットを有する単一ポリエチレングリコール成分である。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合以外の結合により結合されている場合、又はそれらが別の\*

\*アルキル構造を有する場合には、異なる成分と考えられる。例えば成分：

【化 5】



は 4 個のポリエチレングリコールサブユニットを有するポリエチレングリコール成分と 2 個のポリエチレングリコール成分を有する親水性成分である。好ましくは本発明の実施形態によるオリゴマーはポリアルキレングリコール成分を含み、親水性成分を更に含まない。

【0128】オリゴマーは更に当業者により理解されるように、1又はそれ以上の親油性成分を含んでよい。親油性成分は好ましくは飽和型又は不飽和型、直鎖型又は枝分かれ型のアルキル成分、又は飽和型あるいは不飽和型、直鎖型又は枝分かれ型脂肪酸成分である。親油性成分がアルキル成分の場合、1ないし 2 8 個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不飽和型アルキル成分が好ましい。より好ましくは、アルキル成分は 2 ないし 12 個の炭素原子を有する。親油性成分が脂肪酸成分の場合には、2 ないし 18 個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不飽和型である天然脂肪酸が好ましい。より好ましくは、脂肪酸成分は少なくとも 4、5 又は 6 個の炭素原子を有する。

【0129】オリゴマーは当業者により理解されるように、更に 1又はそれ以上のスパーサー成分を含んでよい。スパーサー成分は、例えば親水性成分を親油性成分から分離するのに、親油性成分又は親水性成分を薬物から分離するのに、第 1 親水性又は親油性成分を第 2 親水性又は親油性成分から分離するのに、又は親水性成分又は親油性成分をリンカー成分から分離するのに使用される。スパーサー成分は好ましくは糖、コレステロール及びグリセリン成分から成る群より選択される。

【0130】オリゴマーは、当業者により理解されるように、オリゴマーを薬物と結合させるのに使用されるリンカー成分を更に 1又はそれ以上含んでよい。リンカー成分は好ましくはアルキル及び脂肪酸成分から成る群から選択される。

【0131】オリゴマーは、薬物と結合しない 1又はそれ以上の末端成分を 1又はそれ以上のオリゴマー末端に含んでよい。末端成分は好ましくはアルキル又はアルコキシ成分であり、より好ましくは低級アルキル又は低級アルコキシ成分である。最適には、末端成分はメチル又はメトキシである。末端成分は好ましくはアルキル又はアルコキシ成分であり、末端成分は好ましくは、アルキル、又はアルコキシ成分であるが、当業者により理解さ

れるような各種成分でよく、糖、コレステロール、アルキル及び脂肪酸を含むが、それに限定されない。

【0132】オリゴマーは好ましくは薬物に共有結合される。幾つかの実施形態では、薬物は加水分解性結合（例えばエステル又はカーボネート結合）を利用し、オリゴマーに結合される。加水分解性結合は、プロドラッグとして働くオリゴマー結合体を提供する。ある例では、例えば薬物-オリゴマー結合体が不活性である場合（即ち結合体が薬物の主要作用機構を通し体に影響を及ぼす能力を欠いている）、時間開放又は制御型放出効果を目的として加水分解性結合が与えられ、1又はそれ以上のオリゴマーがそれぞれに対応する薬物-オリゴマー結合体から切り出され、活性薬物を提供するにつれて、薬物が所定時間にわたり投与される。別の実施形態では、薬物は非加水分解性結合を利用しオリゴマーに結合される（例えば、カルバメート、アミド又はその他結合）。非加水分解性結合は、薬物-オリゴマー結合体を長時間、好ましくは少なくとも 2 時間血漿中に循環させることが望まれる場合に好ましい。

【0133】オリゴマーは好ましくは薬物と共有結合されるが、もちろんオリゴマーは薬物と非共有結合し非共有結合結合型薬物-オリゴマー複合体を形成してもよい。当業者により理解される如く、非共有結合には水素結合、イオン結合、バンデルワールス結合、ミセル又はリボソームカプセル化が含まれるが、これらに限定されない。本発明の実施形態によれば、当業者に理解される如く選択された手法で、オリゴマーは好適に構築され、変性され、そして/又は適当に官能化され、非共有結合に關する能力が付与される（例えば水素結合能の付与）。本発明の他の実施形態によれば、オリゴマーはアミノ酸、オリゴペプチド、ペプチド、胆汁酸、胆汁誘導体、脂肪酸、脂肪酸誘導体、サリチル酸、サリチル酸誘導体、アミノサリチル酸及びアミノサリチル酸誘導体を含むが、これらに限定されない各種化合物により誘導化される。得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品及び/又は医薬賦形剤と非共有結合的に結合（複合体化）できる。得られた複合体は平衡化された親油性及親水特性を有することが好ましい。本発明の更に別の実施形態によれば、オリゴマーはアミン、及び/又はアルキルアミンにより誘導化される。好適な酸性条件下では、得られ

51

たオリゴマーは薬物分子、医薬製品、及び/又は医薬賦形剤と非供給結合型結合複合体を形成できる。このような複合体化により得られた産物は好ましくは平衡化された薬油及び親水特性を有する。

【0134】1より多いオリゴマー（即ち複数のオリゴマー）が薬物に結合されてよい。複数のオリゴマーは同一であることが好ましい。しかし、複数のオリゴマーが相互に異なるか、あるいは複数のオリゴマーの幾つかが同一であり、幾つかは異なっているか。オリゴマーの複数のオリゴマーに結合する場合、1又はそれ以上のオリゴマーが薬物と加水分解性結合で結合され、そして1又はそれ以上のオリゴマーが非加水分解性結合により薬物と結合することが好ましい。あるいは、複数のオリゴマーを薬物と結合させる結合の全てが加水分解性ではあるが様々な強さの加水分解性を有してよく、例えばオリゴマーの1またはそれ以上は体内における加水分解により薬物から速やかに外されるが、オリゴマーの1又はそれ以上は体内に於ける加水分解により薬物からゆっくり外される。

【0135】オリゴマーは、求核性ヒドロキシル官能基及び/又はアミノ官能基を含むがこれらに限定されない薬物の各種求核性残基にて、薬物と結合する。薬物がポリペプチドの場合、求核性ヒドロキシル官能基は、例えばセリン及び/又はチロシン残基で見いだされ、求核性アミノ官能基は、例えばヒスチジン及び/又はリジン残基、及び/又はポリペプチドの1又はそれ以上のN-末端に見いだされる。オリゴマーがポリペプチドの1又はそれ以上のN-末端に結合する場合、結合は好ましくは第2アミンを形成する。例えば、薬物がヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーはGly<sup>41</sup>のアミノ官能基、Phe<sup>81</sup>のアミノ官能基、及びLys<sup>329</sup>のアミノ官能基を含むインスリンのアミノ官能基に結合する。1個のオリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくは、Lys<sup>219</sup>のアミノ官能基に結合する。2個のオリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくはPhe<sup>21</sup>のアミノ官能基、及びLys<sup>319</sup>のアミノ官能基に結合する。1より多いオリゴマーがヒトインスリンと結合することもあるが、モノ結合体ヒトインスリンでより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察される。別の例として、薬物がサケカルシトニンである場合、オリゴマーはN-末端のLys<sup>11</sup>、Lys<sup>18</sup>及びN-末端のアミノ官能基を含むサケカルシトニンのアミノ官能基と結合することができる。1又はそれ以上のオリゴマーがサケカルシトニンに結合されるが、1つのオリゴマーがLys<sup>11</sup>の官能基に結合し、そして1つのオリゴマーがLys<sup>18</sup>のアミノ官能基に結合するジ結合体サケカルシトニンについてより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察される。更に別の例として、薬物がヒト成長ホルモンの場合、オリゴマーはPhe<sup>1</sup>、

52

Lys<sup>38</sup>、Lys<sup>41</sup>、Lys<sup>76</sup>、Lys<sup>115</sup>、Lys<sup>116</sup>、Lys<sup>145</sup>、Lys<sup>158</sup>、Lys<sup>168</sup>、及び/又はLys<sup>171</sup>のアミノ官能基に結合する。

【0136】本発明の薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は各種方法により合成できる。例えば、カルボン酸及びポリエチレングリコールを含むオリゴマーの実質的単分散混合物は、オリゴマーの実質的単分散混合物を提供するのに十分な条件の下にカルボン酸の実質的単分散混合物とポリエチレングリコールの実質的単分散混合物とを接触させることで合成される。次に実質的単分散混合物のオリゴマーはそれらが薬物と反応し薬物-オリゴマー結合体を与える様に活性化される。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の実施形態の一つは図3に例示されており、以下の実施例11~18に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態は図4に例示され、以下の実施例19~24に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の更に別の実施形態は図5に例示されており、そして以下の実施例25~29に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図6に例示されており、以下の実施例30~31に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態が図7に例示されており、以下の実施例32~37に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の更に別の実施形態が図8に例示されており、以下の実施例38に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態が図9に例示されており、以下の実施例39に記載されている。活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態が図10に例示されており、以下の実施例40に記載されている。

【0137】活性化オリゴマーの実質的単分散混合物は、例えば以下の実施例41~120に記載の様に薬物-オリゴマー結合体の混合物を与えるのに十分な条件の下に薬物の実質的単分散混合物と反応させることができる。当業者に理解されている様に、活性化オリゴマーの実質的単分散混合物と薬物の実質的単分散混合物との反応より生じる薬物-オリゴマー結合体の混合物が実質的単分散混合物になる様に反応条件（例えば濃度、pH、溶媒、温度及び/又はpH）が制御される。例えば、リジンのアミノ官能基に於ける結合は、反応溶液のpHをリジンのpKより低く維持することで抑制される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は、例えばHPLCを使用することで分離、単離されて薬物オリゴマー結合体、例えば単一、二又又は3結合体の実質的単分散混合物を提供する。具体的な単離結合体の結合度（例えば単離分率が単量体、二量体又は三量体結合体である

50

か)は、質量分光法を含むがこれに限定されない、当業者により理解される各種技術を使用することで決定される、及び/又は証明される。具体的な結合体の構造(例えばオリゴマーがヒトインスリンモノ結合体のGly<sup>31</sup>、Phe<sup>32</sup>、又はLys<sup>32a</sup>に存在するか否か)は、配列分析、ペプチドマッピング、選択的酵素切断及び/又はエンドペプチダーゼ切断を含むがこれに限定されない、当業者により理解される各種技術を使用することで決定される、及び/又は証明される。

【0138】当業者により理解されるように、薬物上にある1又はそれ以上の反応部位は、例えば薬物をN-ter<sup>1</sup>チプトキシルボニル(terBOC)又はN-(9-フルオロニルメチルキシルボニル)(N-FMO C)のような好適ブロッキング試薬と反応することでブロックされる。この工程は、例えば薬物がポリペプチドである場合に好ましく、ポリペプチドの1又はそれ以上のN末端にオリゴマーを有する不飽和結合体(即ち、全ての求核性残基が結合されていないもの)を形成することが望ましい。このようなブロッキングに続き、プロ<sup>20</sup>ク型薬物の実質的単分散混合物は活性化オリゴマーの実質的単分散混合物と反応せしめられ、1又はそれ以上の求核性残基に結合したオリゴマーを有し且つその他核性残基と結合したブロッキング成分を有する薬物-オリゴマー結合体混合物を与える。結合反応後、薬物-オリゴマー結合体は当業者が理解する様にして脱ブロックされる。必要に応じて、薬物-オリゴマー結合体は次に上記の様に分離され、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物が提供される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は脱ブロッキング前に分離される。

【0139】本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、有利には、通常の混合物と比べ改善された特性を有する。例えば薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインビボ活性に比べ、より高いインビボ活性を好ましく有する。当業者により理解するように、実質的単分散混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、例えばH. R. AllcockとF. W. Lampe, CO<sup>40</sup>NTEMPORARY POLYMER CHEMISTRY 394-402 (第2版, 1991)に記載の如くゲルパーミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

【0140】別の例としては、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインビボ活性に比べより高いインビボ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、実質的単分散混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数

平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。具体的な混合物のインビボ活性は、当業者に理解されるように各種方法にて測定できる。好ましくは、インビボ活性はカリフォルニア州、サニーベール(Sunnyvale)にあるモレキュラーデバイス社(Molecular Devices Corporation)より販売されているサイトセンサー(Cytosensor) (登録商標)マイクロフジジオメーター(Microp<sup>10</sup>hy siometer)を使用し測定される。マイクロフジジオメーターはトランスウエル中の培養細胞に加えられた薬物に対する反応中の細胞外酸性化速度の微小変化をモニターする。この反応は試験中の分子の活性に比例する。

【0141】さらに別の例としては、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性に比べて高いキモトリプシンによる分解に対する抵抗性を好ましく有する。当業者により理解されるように、実質的単分散混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むがこれに限定されない各種方法により測定される。

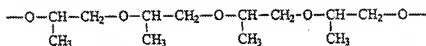
【0142】更に別の例としては、薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、実質的単分散混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物の被験者間変動に比べて小さい被験者間変動を好ましく有する。当業者により理解されるように、実質的単分散混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。被験者間変動は当業者により知られる各種方法により測定することができる。被験者間変動は好ましくは次の様にして計算される。用量反応曲線(AUC)下の面積(即ち、用量反応曲線とベースライン値との間の面積)を各被験者について決定する。全ての被験者に関する平均AUCは、各被験者のAUCを合計し、そして合計値を被験者数で除し決定される。次に各被験者について、被験者のAUCと平均AUC間の差の絶対値を決定する。得られた差の絶対値を合計して被験者変動を示す値を得る。低い数値ほど被験者間の変動が低いことを表し、高い値ほど被験者間変動が高いことを表す。

【0143】本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は上記改善特性の2又はそれ以上を有することが好ましい。あるいは、本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は上記改善特性の3又はそれ以上を有する。最適には、本発明の実施形態による薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は上記改善特性の4つ全てを

有する。

【0144】本発明によるさらに別の実施形態では、約2ダルトンより小さい標準偏差を有する分子量分布を有する結合体の混合物が提供される。混合物中の各結合体は、ポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含む。標準偏差は好ましくは約14ダルトン未満であり、より好ましくは約11ダルトン未満である。分子量分布は、例えばH. R. Allcock and F. W. Lampe, CONTEMPORARY POLYMER CHEMISTRY 394~402 (第2版, 1991)に記載のようなゲルパーミエーションクロマトグラフィーなどのサイズ排除クロマトグラフィーを含むが、これに限定されない当業者既知の方法により決定することができる。次に分子量分布の標準偏差が、当業者により知られる統計的方法により決定される。

【0145】オリゴマーは当業者により知られる様に\*



この均一ポリプロピレングリコール構造はポリプロピレングリコール鎖中の各酸素原子に隣接して1個のメチル置換炭素原子のみを有する様に記載されている。このような均一ポリプロピレングリコール成分は親油性特性及び親水性の両方を有しており、従って親油性ポリマー成分の使用なしに両性薬物—オリゴマー結合体を提供するのに有用である。更に、ポリプロピレングリコール成分の第2アルコール成分と薬物との結合は例えば胃内に見いだされるトリプシンやキモトリプシンのような酵素による分解に対し改善された抵抗性を有する薬物（例えばポリペプチド）を提供する。

【0146】本発明の実施形態による均一ポリプロピレングリコールは図11から13に例示され、以下記載されるように好ましく合成される。図11に例示の如く、1、2-エポキシジオール53は第1アルコールブロッキング試薬と反応し、第2アルコール延長モノマー54を提供する。第1アルコールブロッキング試薬は当業者に理解されるような各種第1アルコールブロッキング試薬であり、*t*-ブチルジフェニル塩化シリル及び*t*-ブチルジメチル塩化シリルのような塩化シリル化合物、及びA<sub>c</sub>、Oのようなエステル化試薬を含むが、これらに限定されない。好ましくは、第1アルコールブロッキング試薬は実質的に1-ブチルジフェニル塩化シリル又は*t*-ブチルジメチル塩化シリルのような第2アルコールと反応し、第1アルコールブロッキング試薬である。第2アルコール延長モノマー（54）はメタンシルホニクロリド（MeSiO<sub>2</sub>Cl）と反応し、第1延長アルコールモノマーメシレート55を提供する。

【0147】あるいは、第2アルコール延長モノマー5

\*リアルキレングリコール成分を含む各種オリゴマーである。好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも2、3、又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。より好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも5又は6個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。最適には、オリゴマーのポリアルキレングリコール成分は少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。オリゴマーのポリアルキレングリコール成分は好ましくはポリエチレングリコール成分、ポリプロピレングリコール成分、又はポリブチレングリコール成分のような低級アルキルポリアルキレングリコール成分である。ポリアルキレン成分がポリプロピレングリコール成分である場合には、ポリプロピレングリコール成分は好ましくは均一構造を有する。均一構造を有する代表的ポリプロピレングリコール成分は以下のものである：

【化6】

4は第2アルコールブロッキング試薬と反応し化合物56を提供する。第2アルコールブロッキング試薬は塩化ベンゼンを含むが、これに限定されない、当業者に知られるような各種第2アルコールブロッキング試薬である。化合物56はB；脱ブロッキング試薬と反応せしめられ、ブロッキング試薬B；が除かれ、第1アルコール延長モノマー57を与える。B；脱ブロッキング試薬は当業者に理解されるような各種脱ブロッキング剤から選択される。第1アルコールがエステルを形成することによりブロックされた場合には、B；脱ブロッキング試薬は塩基（例えば炭酸カリウム）のような脱エステル化試薬である。第1アルコールが塩化シリルを用いブロックされている場合には、B；脱ブロッキング試薬は好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリド（TBAF）である。第1アルコール延長モノマー57はメタンシルホニクロリドと反応し第2アルコール延長モノマーメシレート58を与える。

【0148】第1アルコール延長モノマー54及び第2アルコール延長モノマー57は次の様にキャップされる。第2アルコール延長モノマー54は、キャッピング試薬と反応し、化合物59を与える。キャッピング試薬は塩化メチルのようなハロゲン化アルキルを含むがこれに限定されない、当業者により理解されるような各種キャッピング試薬である。化合物59は上記のB；脱ブロッキング試薬と反応し、第1アルコールキャッピングモノマー60を与える。第1アルコールキャッピングモノマー60はメタンシルホニクロリドと反応し、第2アルコールキャッピングモノマーメシレート61を与える。第1アルコール延長モノマー57はキャッピング試

素と反応し化合物62を与える。キャッピング試薬は上記の各種キャッピング試薬であらう。化合物62はB、脱ブロッキング試薬と反応せしめられブロッキング成分B、が断かれ、第2アルコールキャッピングモノマー63を与える。B、脱ブロッキング試薬は当業者により理解されるような各種脱ブロッキング剤あり、パラジウム/活性炭触媒存在下のH<sub>2</sub>を含むが、これに限定されない。第2アルコールキャッピングモノマーはメタンスルホニルクロリドと反応し第1アルコールキャッピングモノマーメシレート64を与える。図1に例示の実施形態はキャッピングモノマーの合成を示すが、同様の反応が実施されキャッピングポリマーが与えられることが理解される。

【0149】一般に、鎖延長は、第1アルコールモノマー57のような第1アルコール延長モノマー又はポリマーと、第1アルコール延長モノマーメシレート55のような第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートとを反応させ、各種均一ポリプロピレン鎖を与えるか、又は第2アルコール延長モノマー54のような第2アルコール延長モノマー又はポリマーと、第2アルコール延長モノマーメシレート58のような第2アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートとを反応させることで実行される。

【0150】例えば図13では、第1アルコール延長モノマーメシレート55は第1アルコール延長モノマーメシレート57と反応し、ダイマー化合物65を与える。あるいは、第2アルコール延長モノマーメシレート58は第2アルコール延長モノマー54と反応し、ダイマー化合物65を与える。ダイマー化合物65の上記B、ブロッキング成分を上記B、脱ブロッキング試薬を使用して取り除き、第1アルコール延長ダイマー66を与える。第1アルコール延長ダイマー66はメタンスルホニルクロリドと反応し第2アルコール延長ダイマーメシレート67を与える。あるいはダイマー化合物65の上記B、ブロッキング成分を上記B、脱ブロッキング試薬を使用し取り除き、第2アルコール延長ダイマー69を与える。第2アルコール延長ダイマー69はメタンスルホニルクロリドと反応せしめられ、第1アルコール延長ダイマーメシレート70を与える。

【0151】当業者により理解される如く、その他各種鎖長を得るために鎖延長プロセスが繰り返されるだろう。例えば図13に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー66は第1アルコール延長ダイマーメシレート70と反応し、テトラマー化合物72を与える。図13に更に例示されるように、一般的鎖延長反応図式は第1アルコール延長モノマー又はポリマー73を第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレート74と反応させ、均一ポリプロピレンポリマー75を与える。m及びnの値はそれぞれ0から1000またはそれ以上の範囲である。好ましくは、m及びnはそれぞれ0から50

である。図13に例示の実施形態は第1アルコール延長モノマー及び/又はポリマーメシレートと反応する第1アルコール延長モノマー及びポリマーを示すが、同様の反応は第2アルコール延長モノマー及び/又はポリマーと第2アルコール延長モノマー及び/ポリマーメシレートを用いても実施できることは理解されるべきである。

【0152】第1アルコール延長モノマー又はポリマーの末端又は第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートの末端はそれぞれ、第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマーメシレート、あるいは第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロピレン鎖を与えることができる。例えば図12に例示される如く、第1アルコール延長ダイマーメシレート70は第1アルコールキャッピングモノマー60と反応し、キャップされ/ブロックされた第1アルコール延長トリマー71を与える。当業者により理解される如く、B、ブロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第1アルコール延長トリマーは第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートと反応し、キャップ型トリマー71を延長する。

【0153】第2アルコール延長モノマー又はポリマーの末端、又は第2アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートの末端はそれぞれ、第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマーメシレート、あるいは第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロピレン鎖を与えることができる。例えば図12に例示される如く、第2アルコール延長ダイマーメシレート67は第2アルコールキャッピングモノマー63と反応し、キャップされ/ブロックされた第2アルコール延長トリマー68を与える。当業者により理解される如く、B、ブロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第2アルコール延長トリマーは第2アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートと反応し、キャップ型トリマー68を延長する。図12に例示の合成はトリマーを与えるダイマーとキャッピングモノマーとの反応を示すが、キャッピングプロセスは均一ポリプロピレングリコール成分の合成時のいかなる時点でも実施でき、又はそれに代わり均一ポリプロピレングリコール成分はキャップされないまま与えられてもよいと理解される。図12に例示の実施形態はキャッピングモノマーを用いた合成によるポリブチレンオリゴマーのキャッピングを示しているが、本発明のポリブチレンオリゴマーは上記図11に記載のキャッピング試薬を使用し直接キャップ（即ちキャッピングモノマーの付加なし）されてもよいと理解される。

【0154】本発明の実施形態による均一ポリプロピレングリコール成分は、ポリエチレングリコール成分に関しここに記載されている方法を含むがこれに限定されない、当業者により知られる各種方法および、薬物、カルボン酸のような親油性成分、及び/又は各種その他の成

分に結合することができる。

【0155】オリゴマーは親水性成分、親油性成分、スベサー成分、リンカー成分及び端末成分を含むが、これに限定されない当業者により理解されるようにその他の成分を1又はそれ以上含むことができる。オリゴマー内の各種成分は加水分解性又は非加水分解性の結合により相互に共有結合されている。

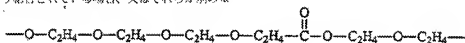
【0156】オリゴマーは更に糖、ポリアルキレングリ\*  

$$\text{---O---C}_2\text{H}_4\text{---O---C}_2\text{H}_4\text{---O---C}_2\text{H}_4\text{---O---C}_2\text{H}_4\text{---O---C}_2\text{H}_4\text{---O---C}_2\text{H}_4\text{---}$$

は6個のポリエチレングリコールサブユニットを有する単一ポリエチレングリコール成分である。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合以外の結合により結合されている場合、又はそれらが別の※

\*コール、及びポリアミン/PEGコポリマーを含むが、これらに限定されない親水性成分を1又はそれ以上含むことができる。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合により結合されている場合には同一成分であり、同一アルキル構造を有すると考えられる。例えば成分：  
 【化7】

※アルキル構造を有する場合には、異なる成分であると考えられる。例えば成分：  
 【化8】



は4個のポリエチレングリコールサブユニットを有するポリエチレングリコール成分と2個のポリエチレングリコール成分を有する親水性成分である。好ましくは本発明の実施形態によるオリゴマーはポリアルキレングリコール成分を含み、親水性成分をそれ以上含まない。

【0157】オリゴマーは、当業者により理解されるように、1又はそれ以上の親油性成分を更に含んでよい。親油性成分は好ましくは飽和型又は不飽和型、直鎖型又は分岐型のアルキル成分、又は飽和型あるいは不飽和型、直鎖型又は分岐型脂肪酸成分である。親油性成分がアルキル成分の場合、1ないし2個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不飽和型アルキル成分が好ましい。より好ましくは、アルキル成分は2ないし12個の炭素原子を有する。親油性成分が脂肪酸成分の場合には、2ないし18個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不飽和型である天然脂肪酸が好ましい。より好ましくは、脂肪酸成分は3ないし14個の炭素原子を有する事が好ましく、最も好ましくは、脂肪酸成分は少なくとも4、5又は6個の炭素原子を有する。

【0158】オリゴマーは当業者により理解されるように、更に1又はそれ以上のスベサー成分を含んでよい。スベサー成分は、例えば親水性成分を親油性成分から分離するのに、親油性成分又は親水性成分を薬物から分離するのに、第1親水性又は親油性成分を第2親水性又は親油性成分から分離するのに、又は親水性成分又は親油性成分をリンカー成分から分離するのに使用される。スベサー成分は好ましくは糖、コレステロール及びグリセリン成分から成る群より選択される。

【0159】オリゴマーは、当業者により理解されるように、オリゴマーを薬物と結合させるのに使用されるリンカー成分を更に1又はそれ以上含んでよい。リンカー成分は好ましくはアルキル及び脂肪酸成分から成る群か

ら選択される。

【0160】オリゴマーは、薬物と結合しない1又はそれ以上の端末成分を1又はそれ以上のオリゴマー末端に含んでよい。端末成分は好ましくはアルキル又はアルコキシ成分であり、より好ましくは低級アルキル又は低級アルコキシ成分である。最適には、端末成分はメチル又はメトキシである。端末成分は好ましくはアルキル又はアルコキシ成分であり、端末成分は当業者により理解されるような各種成分でよく、糖、コレステロール、アルコール及び脂肪酸を含むが、これに限定されない。

【0161】オリゴマーは好ましくは薬物に共有結合される。幾つかの実施形態では、薬物は加水分解性結合（例えばエステル又はカーボネート結合）を利用し、オリゴマーに結合される。加水分解性結合は、プロドラッグとして働く薬物-オリゴマー結合体を提供する。ある例では、例えば薬物-オリゴマー結合体が不活性である場合（即ち結合体が薬物の主要作用機構を通じて影響を及ぼす能力を欠いている）、時間放出又は制御型放出効果を目的として加水分解性結合が与えられ、1又はそれ以上のオリゴマーがそれぞれに対応する薬物-オリゴマー結合体から切り出され、活性薬物を提供するにつれて、薬物は所定時間かけ投与される。別の実施形態では、薬物は非加水分解性結合を利用しオリゴマーに結合される（例えば、カルバメート、アミド又はその他結合）。非加水分解性結合は、薬物-オリゴマー結合体を長時間、好ましくは少なくとも2時間血流中に循環させることが望まれる場合に好ましい。

【0162】オリゴマーは好ましくは薬物と共有結合されるが、オリゴマーは薬物と非共有結合し非共有結合結合型薬物-オリゴマー複合体を形成してもよいことが理解される。当業者により理解される如く、非共有結合には水素結合、イオン結合、バンデルワールス結合、ミセ



ル又はリポソームカプセル化が含まれるが、これらに限定されない。本発明の実施形態によれば、当業者に理解される如く選択された手法で、オリゴマーは好適に構築され、変性され、そして／又は適当に官能化されて非共有結合結合に関する能力が付与される（例えば水素結合能の付与）。本発明のその他の実施形態によれば、オリゴマーはアミノ／酸、オリゴペプチド、ペプチド、胆汁酸、胆汁誘導体、脂肪酸、脂肪酸誘導体、サリチル酸、サリチル酸誘導体、アソ／サリチル酸及びアミノ／サリチル酸誘導体を含むが、これに限定されない各種化合物により誘導化される。得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品及び／又は医薬賦形剤と非共有結合的に結合（複合体化）できる。得られた複合体は平衡化された親油及び親水性特性を有することが好ましい。本発明の更に別の実施形態によれば、オリゴマーはアミン、及び／又はアルキルアミンにより誘導化される。好適な条件下では、得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品、及び／又は医薬賦形剤との非供給結合型複合体を形成できる。このような複合体化により得られた産物は好ましくは平衡化された親油及び親水性特性を有する。

【0163】より多いオリゴマー（即ち複数のオリゴマー）が薬物に結合させることができる。複数のオリゴマーは同一であることが好ましい。しかし、複数のオリゴマーが相互に異なるが、又は複数のオリゴマーの幾つかが同一であり、幾つかはことなっているもよいことが理解される。オリゴマーの過半が薬物に結合する場合、1又はそれ以上のオリゴマーが薬物と加水分解性結合で結合され、そして1又はそれ以上のオリゴマーが非加水分解性結合により薬物と結合することが好ましい。あるいは、複数のオリゴマーを薬物と結合させる結合の全てが加水分解性ではあるが様々な強さの加水分解性を有しており、例えばオリゴマーの1またはそれ以上は体内における加水分解により薬物から速やかに外されるが、オリゴマーの1又はそれ以上は体内に於ける加水分解により薬物からゆっくり外される。

【0164】オリゴマーは、求核性ヒドロキシル官能基及び／又はアミノ官能基を含むがこれらに限定されない薬物の各種求核性残基にて、薬物と結合する。薬物がポリペプチドの場合、求核性ヒドロキシル官能基は、例えばセリン及び／又はチロニン残基、及び求核性アミノ官能基の場合には例えばヒスチジン及び／又はリジン残基、及び／又はポリペプチドの1又はそれ以上のN-末端に現れ得る。オリゴマーがポリペプチドの1又はそれ以上のN-末端に結合する場合、結合は好ましくは第2アミンを形成する。例えば、薬物がヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーはGly<sup>1</sup>のアミノ官能基、Phe<sup>81</sup>のアミノ官能基、及びLys<sup>82</sup>のアミノ官能基を含むヒトインスリンのアミノ官能基に結合する。2個のオリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくはPhe<sup>81</sup>のアミノ官能

基、及びLys<sup>82</sup>のアミノ官能基に結合する。1より多いオリゴマーがヒトインスリンと結合することもあるが、モノ結合体ヒトインスリンでより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察される。別の例として、薬物がサケカルシトニンである場合、オリゴマーはN-末端のLys<sup>11</sup>、Lys<sup>12</sup>及びN-末端のアミノ官能基を含むサケカルシトニンのアミノ官能基と結合することができる。1又はそれ以上のオリゴマーがサケカルシトニンに結合されるが、1つのオリゴマーがLys<sup>11</sup>の官能基に結合し、そして1つのオリゴマーがLys<sup>12</sup>のアミノ官能基に結合するジ結合体サケカルシトニンについてより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察された。更に別の例として、薬物がヒト成長ホルモンの場合、オリゴマーはPhe<sup>1</sup>、Lys<sup>18</sup>、Lys<sup>41</sup>、Lys<sup>76</sup>、Lys<sup>113</sup>、Lys<sup>140</sup>、Lys<sup>145</sup>、Lys<sup>158</sup>、Lys<sup>163</sup>、及び／又はLys<sup>172</sup>のアミノ官能基に結合する。

【0165】標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、各種方法により合成することができる。例えば、カルボン酸及びポリエチレングリコールを含む標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有するオリゴマーの混合物は、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有するオリゴマー-混合物を提供するのに十分な条件下に、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有するカルボン酸の混合物と、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有するポリエチレングリコールの混合物とを接触せしめることで合成される。次に標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する混合物のオリゴマーは、それらが薬物と反応して薬物-オリゴマー結合体を提供する様に活性化される。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの混合物を提供するための合成経路の1実施形態は図3に例示されており、以下の実施例11〜18に記載されている。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的分散混合物を与える合成経路の別の実施形態は図4に例示され、以下の実施例19〜24に記載されている。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的分散混合物を与える合成経路の更に別の実施形態は図5に例示されており、そして以下の実施例25〜29に記載されている。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的分散混合物を与える合成経路の別の実施形態は図7に例示されており、以下の実施例30〜31に記載されている。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的分散混合物を与える合成経路の別の実施形態は図8に例示されており、以下の実施例32〜37に記載されている。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的分散混合物を与える合成経路の

更に別の実施形態が図8に例示されており、以下の実施例38に記載されている。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図9に例示されており、以下の実施例39に記載されている。標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの実質的単分散混合物を与える合成経路の別の実施形態が図10に例示されており、以下の実施例40に記載されている。

【0166】標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマーの混合物は、例えば以下の実施例41～120に記載の如く、薬物-オリゴマー結合体の混合物を与えるのに十分な条件下に、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物の混合物と反応せしめることができる。当業者に知られる様に、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する活性化オリゴマー混合物と標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物の混合物との反応より生じる薬物-オリゴマー結合体の混合物が、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する混合物になる様に反応条件（例えば選択モル比、溶媒混合物及び/又はpH）を制御することができる。例えばリジンのアミノ官能性に於ける結合は、反応溶液のpHをリジンのpK<sub>a</sub>より低く維持することで抑制される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は、例えばHPLCを使用することで分離、単離され、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体、例えば単一、2-又は3結合体の混合物を提供する。具体的な単離型結合体の結合度（例えば単離分子が単一、2-又は3結合体であるかどうか）は、質量分光法を含むがこれに限定されない当業者により知られている各種技術を使用することで決定され、及び/又は証明される。具体的な結合体の構造（例えばオリゴマーがヒトインリンモノ/結合体のGly<sup>Asp</sup>、Phe<sup>Asp</sup>又はLys<sup>Asp</sup>に存在するか否か）は、配列分析、ペプチドマッピング、選択的酵素切断及び/又はエンドペプチダーゼ切断を含むがこれに限定されない当業者により理解される各種技術を使用することで決定され、及び/又は証明される。

【0167】当業者により理解されるように、薬物上にある1又はそれ以上の反応部位は、例えば薬物をN-tert-ブトキシカルボニル（t-BOC）又はN-(9-フルオロエチルメトキシカルボニル)（N-FMOC）のような好適なブロッキング試薬と反応することでブロックされる。このプロセスは、例えば薬物がポリペプチドである場合に好ましく、ポリペプチドの1又はそれ以上のN末端にオリゴマーを有する不飽和結合体（即ち、全ての求核性残基が結合されていないもの）を形成することが好ましい。このようなブロッキングに続き、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有するブロッキング薬物の混合物は標準偏差約22ダルトン未満の分

子量分布を有する活性化オリゴマーの混合物と反応せしめられ、オリゴマーを1又はそれ以上の求核性残基に結合させその他の求核性残基にブロッキング成分を結合させた薬物-オリゴマー結合体の混合物を与える。結合反応後、薬物-オリゴマー結合体は当業者が理解する様にして脱ブロックされる。必要に応じ、薬物-オリゴマー結合体は次に上記の様に分離され、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物が提供される。あるいは薬物-オリゴマー結合体の混合物は脱ブロッキング前に分離される。

【0168】本発明の実施形態による標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、通常の混合物と比べ改善された特性を好ましく有する。例えば標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインビトロ活性に比べより高いインビトロ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、例えばH. R. Allcock and F. W. Lampe, CONTEMPORARY POLYMER CHEMISTRY 394-402 (第2版, 1991)に記載の如くゲルパーミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

【0169】別の例としては、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の実質的単分散混合物は、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインビトロ活性に比べより高いインビトロ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

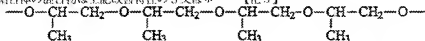
【0170】特定混合物のインビトロ活性は、当業者に理解されるように各種方法にて測定することができる。好ましくは、インビトロ活性はカリフォルニア州、サニバール（Sunnyvale）にあるモレキュラードバイス社（Molecular Devices Corporation）より販売されているサイトセンサー（Cytosensor）（登録商標）マイクロフィジオメーター（Microphysiometer）を使用し測定される。マイクロフィジオメーターはトラン

スウェル中の培養細胞に加えられる薬物に対する反応中の細胞外酸性化速度の微小変化をモニターする。この反応は試験対象分子の活性に比例する。

【0171】さらに別の例としては、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性に比べて高いキモトリプシンによる分解に対する抵抗性を好ましく有する。当業者により理解されるように、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むがこれに限定されない各種方法により測定される。

【0172】更に別の例としては、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物の被験者間変動に比べて小さい被験者間変動を好ましく有する。当業者により理解されるように、標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むがこれに限定されない各種方法により測定される。被験者間変動は当業者により知られる各種方法により測定することができる。被験者間変動は好ましくは次の様にして計算される。用量反応曲線(AUC)下面積(即ち、用量反応曲線とベースライン値との間の面積)を各検体について決定する。全ての被験者に関する平均AUCは、各被験者のAUCを合計し、そして合計値を被験者数で除し決定される。次に各被験者について、被験者のAUCと平均AUC間の差の絶対値を決定する。得られた差の絶対値を次に合計して被験者変動を示す値を得る。低い数値ほど被験者間の変動が低いことを表し、高い値ほど被験者間変動が高いことを表す。

【0173】本発明の実施形態による標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の2又はそれ以上を有することが好ましい。より好ましくは、本発明の実施形態による標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の3又は\*



この均一ポリプロピレングリコール構造は、ポリプロピレングリコール鎖中の各酸素原子に隣接し唯一個のメチル置換型炭素分子を有する様に記載されている。このような均一ポリプロピレングリコール成分は親油性及び親水

\*それ以上を有する。最適には、本発明の実施形態による標準偏差約22ダルトン未満の分子量分布を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記4つの改善特性の全てを有する。

【0174】本発明の更に別の実施形態によれば、各結合体がポリアルキレングリコール成分を含むオリゴマーに結合した薬物を含んでいる結合体の混合物にあって、混合物が10,000より大きい分散係数(DC)：

【数4】

$$DC = \frac{\left( \sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}{\sum_{i=1}^n NM_i \cdot \sum_{i=1}^n N_i - \left( \sum_{i=1}^n NM_i \right)^2}$$

(式中のn：はサンプル内の異なる分子の数であり；N<sub>i</sub>はサンプル内i番目の分子の数であり；そしてM<sub>i</sub>はi番目の分子の質量である)を有する。結合体の混合物が提供される。結合体の混合物は好ましくは100,000より大きい分散係数を有する。より好ましくは、結合体の混合物の分散係数は500,000より大きく、最適には分散係数は10,000,000より大きい。変数n、N<sub>i</sub>及びM<sub>i</sub>は下記実施例123に記載の方法を含むが、これに限定されない。当業者により知られる各種方法により決定することができる。

【0175】オリゴマーは当業者に理解されている様に、ポリアルキレングリコール成分を含む。好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも2、3又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。より好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも5又は6個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。最適にはオリゴマーのポリアルキレングリコール成分は少なくとも7個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。オリゴマーのポリアルキレングリコール成分は好ましくはポリエチレングリコール成分、ポリプロピレングリコール成分、又はポリブチレングリコール成分のような低級アルキルポリアルキレングリコール成分である。ポリアルキレン成分がポリプロピレングリコール成分である場合には、ポリプロピレングリコール成分は好ましくは均一構造を有する。典型的な均一構造を有するポリプロピレングリコール成分は次の通りである：

【化9】

特性の調方を示すことから、親油性ポリマー成分を使用しない両性薬物-オリゴマー結合体の提供に有益である。更に、ポリプロピレングリコール成分の第2アルコール成分と薬物との結合により、例えば腎の中に集いだ

されるトリブシン及びキモトリブシンのような酵素による分解に対する抵抗性が向上した薬物（例えばポリペプチド）が提供される。

【0176】本発明の実施形態による均一ポリプロピレングリコールは図11から13に例示され、以下記載されるように好ましく合成される。図11に例示の如く、1、2-エポキシプロパン53は第1アルコールブロッキング試薬と反応し、第2アルコール延長モノマー54を提供する。第1アルコールブロッキング試薬は当業者に理解されるような各種第1アルコールブロッキング試薬であり、 $\alpha$ -ブチルジフェニル塩化シリル及び $\alpha$ -ブチルジメチル塩化シリルのような塩化シリル化合物、及び $\text{Ac}_2\text{O}$ のようなエステル化試薬を含むが、これらに限定されない。好ましくは、第1アルコールブロッキング試薬は実質的に $\alpha$ -ブチルジフェニル塩化シリル又は $\alpha$ -ブチルジメチル塩化シリルのような第2アルコールブロッキング試薬と反応しない第1アルコールブロッキング試薬である。第2アルコール延長モノマー（54）はメタンスルホン酸クロリド（ $\text{MeSO}_3\text{Cl}$ ）と反応し、第1延長アルコールモノマーメシレート55を提供する。

【0177】あるいは、第2アルコール延長モノマー54は第2アルコールブロッキング試薬と反応し化合物56を提供する。第2アルコールブロッキング試薬は塩化ベンジルを含むがこれに限定されない、当業者に理解されるような各種第2アルコールブロッキング試薬である。化合物56はB：脱プロッキング試薬と反応せしめられ、ブロッキング試薬B：が除かれ、第1アルコール延長モノマー57を与える。B：脱プロッキング試薬は当業者に理解されているような各種脱プロッキング剤から選択される。第1アルコールがエステルを形成することによりブロックされた場合には、B：脱プロッキング試薬は塩基（例えば炭酸カリウム）のような脱エステル化試薬である。第1アルコールが塩化シリルを用いブロックされている場合には、B：脱プロッキング試薬は好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリド（ $\text{TBAF}$ ）である。第1アルコール延長モノマー57はメタンスルホン酸クロリドと反応し第2アルコール延長モノマーメシレート58を与える。

【0178】第1アルコール延長モノマー54及び第2アルコール延長モノマー57は次の様にキャップされる。第2アルコール延長モノマー54はキャッピング試薬と反応し化合物59を与える。キャッピング試薬は塩化メチルのようなハロゲン化アルキルを含むが、これに限定されない当業者に理解されるような各種キャッピング試薬であるが、これに限定される。化合物59は上記のB：脱プロッキング試薬と反応し、第1アルコールキャッピングモノマー60を与える。第1アルコールキャッピングモノマー60はメタンスルホン酸クロリドと反応し、第2アルコールキャッピングモノマーメシレート

ト61を与える。第1アルコール延長モノマー57はキャッピング試薬と反応し化合物62を与える。キャッピング試薬は上記の各種キャッピング試薬であってよい。化合物62はB：脱プロッキング試薬と反応せしめられブロッキング成分B：が除かれ、第2アルコールキャッピングモノマー63を与える。B：脱プロッキング試薬は当業者により理解されるような各種脱プロッキング剤であり、パラジウム/活性炭触媒存在下のH<sub>2</sub>を含むが、これに限定されない。第2アルコールキャッピングモノマー63はメタンスルホン酸クロリドと反応し第1アルコールキャッピングモノマーメシレート64を与える。図11に例示の実施形態はキャッピングモノマーの合成を示すが、同様の反応が実施されキャッピングポリマーが与えられることが理解される。

【0179】一般に、鎖延長は第1アルコールモノマー57のような第1アルコール延長モノマー又はポリマーと第1アルコール延長モノマーメシレート55のような第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートとを反応させ、各種均一ポリプロピレン鎖を与えるか、又は第2アルコール延長モノマー54のような第2アルコール延長モノマー又はポリマーと、第2アルコール延長モノマーメシレート58のような第2アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートとを反応させることで実行される。

【0180】例えば図13では、第1アルコール延長モノマーメシレート55は第1アルコール延長モノマーメシレート57と反応し、ダイマー化合物65を与える。あるいは、第2アルコール延長モノマーメシレート58は第2アルコール延長モノマー54と反応し、ダイマー化合物65を与える。ダイマー化合物65の上記B：ブロッキング成分を上記B：脱プロッキング試薬を使用し取り除き、第1アルコール延長ダイマー66を与える。第1アルコール延長ダイマー66はエタンスルホン酸クロリドと反応し第2アルコール延長ダイマーメシレート67を与える。あるいはダイマー化合物65の上記B：ブロッキング成分を上記B：脱プロッキング試薬を使用し取り除き、第2アルコール延長ダイマー69を与える。第2アルコール延長ダイマー69はメタンスルホン酸クロリドと反応させられ、第1アルコール延長ダイマーメシレート70を与える。

【0181】当業者により理解される如く、その他各種鎖長を得るために鎖延長プロセスが繰り返すことができる。例えば図13に例示される如く、第1アルコール延長ダイマー66は第1アルコール延長ダイマーメシレート70と反応し、テトラマー化合物72を与える。図13に更に例示されるように、一般的鎖延長反応機構は第1アルコール延長モノマー又はポリマー73を第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレート74と反応させ、均一ポリプロピレンポリマー75を与える。m及びnの値はそれぞれ0から1000またはそれ以上の範

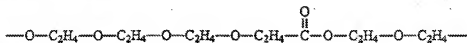
図である。好ましくは、 $m$ 及び $n$ はそれぞれ0から50である。図13に例示の実施形態は第1アルコール延長モノマー及び/又はポリマーメシレートと反応する第1アルコール延長モノマー及びポリマーを示すが、同様の反応は第2アルコール延長モノマー及び/又はポリマーと第2アルコール延長モノマー及び/又はポリマーメシレートを用いても実施することができる。

【0182】第1アルコール延長モノマー又はポリマーの末端又は第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートの末端はそれぞれ、第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマーメシレート、あるいは第1アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロピレン鎖を与えるだろう。例えば図12に例示される如く、第1アルコール延長ダイマーメシレート70は第1アルコールキャッピングモノマー60と反応し、キャップされ/ブロックされた第1アルコール延長トリマー71を与える。当業者により理解される如く、B：ブロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第1アルコール延長トリマーは第1アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートと反応し、キャップ型トリマー71を延長する。

【0183】第2アルコール延長モノマー又はポリマーの末端、又は第2アルコール延長モノマー又はポリマーメシレートの末端はそれぞれ、第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマーメシレート、あるいは第2アルコールキャッピングモノマー又はポリマーと反応し、キャップされた均一ポリプロピレン鎖を与える。例えば図12に例示される如く、第2アルコール延長ダイマーメシレート67は第2アルコールキャッピングモノマー63と反応し、キャップされ/ブロックされた第2アルコール延長トリマー68を与える。上記の様にB：ブロッキング成分は取り除かれ、得られたキャップ型第2アルコール延長トリマーは第2アルコール延長モノマーメシレ



は6個のポリエチレングリコールサブユニットを有する単一ポリエチレングリコール成分である。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合以外の結合により結合されている場合、又はそれらが別の※40



は4個のポリエチレングリコールサブユニットを有するポリエチレングリコール成分と2個のポリエチレングリコール成分を有する親水性成分である。好ましくは本発明の実施形態によるオリゴマーはポリアルキレングリコール成分を含み、親水性成分はそれ以上含まない。

【0187】オリゴマーは更に当業者に理解される1又はそれ以上の親油性成分を含んでよい。親油性成分は好

※40と反応し、キャップ型トリマー68を延長する。図12に例示の合成はトリマーを与えるダイマーとキャッピングモノマーとの反応を示すが、キャッピングプロセスは均一ポリプロピレングリコール成分の合成時のいかなる時点でも実施でき、又はそれに代わり均一ポリプロピレングリコール成分はキャップされないまま与えられてもよいと理解される。図12に例示の実施形態はキャッピングモノマーを用いた合成によるポリブチレンオリゴマーのキャッピングを示しているが、本発明のポリブチレンオリゴマーは上記図11内に記載のキャッピング試薬を使用し直接キャップ（即ちキャッピングモノマーの付加なしに）されてもよいと理解される。

【0184】本発明の実施形態による均一ポリプロピレングリコール成分は、ここにポリエチレングリコールについて記載されている方法を含むが、これに限定されない当業者により知られる各種方法により、薬物、カルボン酸のような親油性成分、及び/又は各種その他の成分に結合することができる。

【0185】オリゴマーは親水性成分、親油性成分、スベラー成分、リンカー成分及び末端成分を含むが、これに限定されない当業者に理解されるその他の成分を1又はそれ以上含んでよい。オリゴマー内の各種成分は加水分解性又は非加水分解性の結合により相互に共有結合されている。

【0186】オリゴマーは更に糖、ポリアルキレングリコール、及びポリアミン/PEGコポリマーを含むが、これらに限定されない親水性成分を1又はそれ以上含んでよい。隣接するポリアルキレングリコール成分は、それらがエーテル結合により結合されている場合には同一成分であり、同一アルキル構造を有すると考えられる。

例えば成分  
【化10】

※アルキル構造を有する場合には、異なる成分であると考えられる。例えば成分

【化11】

もしくは飽和型又は不飽和型、直鎖型又は分岐型のアルキル成分、又は飽和型あるいは不飽和型、直鎖型又は分岐型脂肪酸成分である。親油性成分がアルキル成分の場合、1ないし28個の炭素原子を有する直鎖型の飽和型又は不飽和型アルキル成分が好ましい。より好ましくは、アルキル成分は2ないし12個の炭素原子を有する。親油性成分が脂肪酸成分の場合には、2ないし18

個の炭素原子を有する直鎖式の飽和型又は不飽和型である天然脂肪酸が好ましい。より好ましくは、脂肪酸成分は3ないし4個の炭素原子を有する。最も好ましくは、脂肪酸成分は少なくとも4、5又は6個の炭素原子を有する。

【0188】オリゴマーは当業者ににより知られる1又はそれ以上のスパー成分を更に含んでもよい。スパー成分は、例えば親水性成分を親油性成分から分離するのに、親油性成分又は親水性成分を薬物から分離するのに、第1親水性又は親油性成分を第2親水性又は親油性成分から分離するの、又は親水性成分又は親油性成分をリンカー成分から分離するのに使用される。スパー成分は好ましくは糖、コレステロール及びグリセリン成分から成る群より選択される。

【0189】オリゴマーは、当業者に理解される、オリゴマーを薬物と結合させるのに使用されるリンカー成分を更に1又はそれ以上含んでもよい。リンカー成分は好ましくはアルキル及び脂肪酸成分から成る群から選択される。

【0190】オリゴマーは、薬物と結合しないオリゴマーの1又はそれ以上の末端に、1又はそれ以上の末端成分を更に含んでもよい。末端成分は好ましくはアルキル又はアルコキシ成分であり、より好ましくは低級アルキル又は低級アルコキシ成分である。最適には、末端成分はメチル又はメトキシである。末端成分は当業者ににより理解されるような各種成分でよく、糖、コレステロール、アルコール及び脂肪酸を含むが、これらに限定されない。

【0191】オリゴマーは好ましくは薬物に共有結合される。幾つかの実施形態では、薬物は加水分解性結合（例えばエステル又はカーボネート結合）を利用し、オリゴマーに結合される。加水分解性結合は、プロドラッグとして働く薬物-オリゴマー結合体を提供する。ある例では、例えば薬物-オリゴマー結合体が不活性であり（即ち結合体が薬物の主要作用機構を通じて影響を及ぼす能力を欠いている）、時間放出又は制御型放出効果を目的として加水分解性結合を有する。1又はそれ以上のオリゴマーは、それぞれに対応する薬物-オリゴマー結合体から切り出され、活性薬物を提供するにつれ、一定時間内にわたり薬物が投与される。別の実施形態では、薬物は非加水分解性結合を利用しオリゴマーに結合される（例えば、カルバメート、アミド又はその他結合）。非加水分解性結合は、薬物-オリゴマー結合体を長時間、好ましくは少なくとも2時間血漿中に循環させることが望まれる場合に好ましい。

【0192】オリゴマーは好ましくは薬物と共有結合されるが、もちろんオリゴマーは薬物と非共有結合し非共有結合結合型薬物-オリゴマー複合体を形成してもよい。当業者に理解されるように、非共有結合には水素結合、イオン結合、ファンデルワールス結合、ミセル又

はリボソームカプセル化が含まれるが、これらに限定されない。本発明の実施形態によれば、当業者に理解される如く選択された手法（例えば水素結合結合の付与）によってオリゴマーは好適に構築され、変性され、そして/又は適当に官能化され、非共有結合結合に関する能力が付与される。本発明の他の実施形態によれば、オリゴマーはアミノ酸、オリゴペプチド、ペプチド、胆汁酸、胆汁誘導体、脂肪酸、脂肪酸誘導体、サリチル酸、サリチル酸誘導体、アミノサリチル酸及びアミノサリチル酸誘導体を含むが、これに限定されない各種化合物により誘導化される。得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品及び/又は医薬賦形剤と非共有結合的に結合（複合体化）できる。得られた複合体は平衡化された親油及び親水性特性を有することが好ましい。本発明の更に別の実施形態によれば、オリゴマーはアミン、及び/又はアルキルアミンにより誘導化される。好適酸性条件下では、得られたオリゴマーは薬物分子、医薬製品、及び/又は医薬賦形剤と、非供給結合型の結合複合体を形成できる。このような複合体化により得られた産物は、好ましくは平衡化された親油及び親水性特性を有する。

【0193】1より多いオリゴマー（即ち複数のオリゴマー）が薬物に結合されてもよい。複数のオリゴマーは同一であることが好ましい。しかし、複数のオリゴマーが相互に異なるか、又は複数のオリゴマーの幾つかが同一であり、幾つかはことなっているともよいことが理解される。オリゴマーの複数のオリゴマーに結合する場合、1又はそれ以上のオリゴマーが薬物と加水分解性結合で結合され、そして1又はそれ以上のオリゴマーが非加水分解性結合により薬物と結合することが好ましい。あるいは、複数のオリゴマーと薬物を結合する結合の全てが加水分解性ではあるが様々な追加の加水分解性を有しており、例えばオリゴマーの1またはそれ以上は体内における加水分解により薬物から速やかに外れるが、オリゴマーの1又はそれ以上は体内に於ける加水分解により薬物からゆっくり外れる。

【0194】オリゴマーは求核性ヒドロキシル官能基及び/又はアミノ官能基を含むが、これらに限定されない薬物の各種求核性官能基にて、薬物と結合する。薬物がポリペプチドの場合、求核性ヒドロキシル官能基は、例えばセリン及び/又はチロシン残基、及び求核性アミノ官能基の場合には例えばヒスチジン及び/又はリジン残基、及び/又はポリペプチドの1又はそれ以上のN-末端に見いだされる。オリゴマーがポリペプチドの1又はそれ以上のN-末端に結合する場合、結合は好ましくは第2アミンを形成する。例えば、オリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーはG1y<sup>41</sup>のアミノ官能基、Phe<sup>31</sup>のアミノ官能基、及びLys<sup>87,88</sup>のアミノ官能基を含むインスリンのアミノ官能基に結合する。1個のオリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくは、Lys<sup>87,88</sup>のアミノ官

能基に結合する。2個のオリゴマーがヒトインスリンと結合する場合、オリゴマーは好ましくは  $\text{Phe}^{81}$  のアミノ官能基、及び  $\text{Lys}^{8,28}$  のアミノ官能基に結合する。1より多いオリゴマーがヒトインスリンと結合することもあるが、モノ結合体ヒトインスリンより高い活性（改善されたグルコース低下能力）が観察される。別の例として、薬物がサケカルシトニンである場合、オリゴマーはN-末端の  $\text{Lys}^{11}$ 、 $\text{Lys}^{17}$  及びN-末端のアミノ官能基を含むサケカルシトニンのアミノ官能基と結合される。1又はそれ以上のオリゴマーがサケカルシトニンに結合されるが、1つのオリゴマーが  $\text{Lys}^{11}$  の官能基に結合し、そして1つのオリゴマーが  $\text{Lys}^{18}$  のアミノ官能基に結合する2結合体サケカルシトニンについてより高い活性はオリゴマー（改善されたグルコース低下能力）が観察された。更に別の例として、薬物がヒト成長ホルモンの場合、オリゴマーは  $\text{Phe}^{11}$ 、 $\text{Lys}^{58}$ 、 $\text{Lys}^{41}$ 、 $\text{Lys}^{10}$ 、 $\text{Lys}^{100}$ 、 $\text{Lys}^{140}$ 、 $\text{Lys}^{165}$ 、 $\text{Lys}^{188}$ 、及び/又は  $\text{Lys}^{173}$  のアミノ官能基に結合する。

【0195】10,000より大きい分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、各種方法により合成することができる。例えば、カルボン酸及びポリエチレングリコールを含む、10,000より大きい分散係数を有するオリゴマーの混合物は、10,000より大きい分散係数を有するオリゴマーの混合物を提供するのに十分な条件下に10,000より大きい分散係数を有するカルボン酸の混合物と10,000より大きい分散係数を有するポリエチレングリコールの混合物とを接触させることで合成される。次に10,000より大きい分散係数を有する混合物のオリゴマーは、それらが薬物と反応し薬物-オリゴマー結合体を与える様に活性化される。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の実施形態の一つは図3に例示されており、以下の実施例11〜18に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の別の実施形態は図4に例示され、以下の実施例19〜24に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の更に別の実施形態は図5に例示されており、そして以下の実施例25〜29に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の更に別の実施形態は図6に例示されており、以下の実施例30〜31に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の更に別の実施形態は図7に例示されており、以下の実施例32〜37に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の更に別の実施形態

が図8に例示されており、以下の実施例38に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路のより更に別の実施形態が図9に例示されており、以下の実施例39に記載されている。10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物を与える合成経路の別の実施形態が図10に例示されており、以下の実施例40に記載されている。

【0196】10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物は、例えば以下の実施例41〜120に記載の様に、薬物-オリゴマー結合体の混合物を与えるのに十分な条件下に10,000より大きい分散係数を有する薬物の混合物と反応せしめられる。当業者に理解されるように、10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物と10,000より大きい分散係数を有する薬物の混合物との反応により生じる薬物-オリゴマー結合体の混合物が、10,000より大きい分散係数を有する混合物になる様に反応条件（例えば選択モル比、溶媒混合物及び/又はpH）を制御することができる。例えばリジンのアミノ官能性に於ける結合は、反応溶液のpHをリジンのpKより低く維持することで抑制される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は、例えばHPLCを使用することで分離、単離されて薬物オリゴマー結合体、例えば単一、二又は3結合体の10,000より大きい分散係数を有する混合物を提供する。具体的な単離結合体の結合度（例えば単離分子が単一、二又は3結合体であるかどうか）は、質量分析法を含むがこれに限定されない当業者により理解される各技術を使用することで決定され、及び/又は証明される。具体的な結合体の構造（例えばオリゴマーがヒトインスリンモノ結合体の  $\text{Gly}^{81}$ 、 $\text{Phe}^{81}$ 、又は  $\text{Lys}^{8,28}$  に存在するか否か）は、配列分析、ペプチドマッピング、選択的酵素切断及び/又はエンドペプチダーゼ切断を含むがこれに限定されない当業者により理解される各技術を使用することで決定され、及び/又は証明される。

【0197】当業者に理解されるように、薬物上にある1又はそれ以上の反応部位は、例えば薬物がN-terイートキシカルボニル（ $\text{N-BOC}$ ）又はN-（9-フルオレンメチル）エチルカルボニル（ $\text{N-Fmoc}$ ）のような好適ブロック試薬と反応することでブロックされる。このプロセスは、例えば薬物がポリペプチドであり、ポリペプチドの1又はそれ以上のN末端にオリゴマーを有する不飽和結合体（即ち、全ての求核性残基が結合されていないもの）を形成するのが好ましい場合に、有利である。このようなブロックに続き、10,000より大きい分散係数を有するブロック型薬物の混合物は10,000より大きい分散係数を有する活性化オリゴマーの混合物と反応せしめられ、オリゴマーが1又はそれ以上の求核性残基に結合し、その他の求核

性残基にブロッキング成分が結合した薬物-オリゴマー結合体の混合物を与える。結合反応後、薬物-オリゴマー結合体は当業者が理解する様に脱ブロックされる。必要に応じ、薬物-オリゴマー結合体は次に上記の様に分離され、10,000より大きい分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物が提供される。あるいは、薬物-オリゴマー結合体の混合物は脱ブロッキング前に分離される。

【0198】本発明の実施形態による10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は通常の混合物と比べ改善された特性を好ましく有する。例えば10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の単分散の混合物は、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインビトロ活性に比べより高いインビトロ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、10,000より大きな分散係数を有する混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、例えばH. R. AllcockとF. W. Lampe, CONTEMPORARY POLYMER CHEMISTRY 394~402 (第2版, 1991)に記載の如くゲルパーミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

【0199】別の例としては、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、10,000より大きな分散係数を有する混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のインビトロ活性に比べより高いインビトロ活性を好ましく有する。当業者により理解されるように、10,000より大きな分散係数を有する混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィのようなサイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。

【0200】特定混合物のインビトロ活性は、当業者に理解される各種方法にて測定することができる。好ましくは、インビトロ活性はカリフォルニア州、サンバーレ (Sunnyvale) にあるモレキュラーデバイス社 (Molecular Devices Corporation) より販売されているサイトセンサー (Cytosensor) (登録商標) マイクロフィジオメーター (Microphysiometer) を使用し測定される。マイクロフィジオメーターはトランスウセル中の培養細胞に加えられた薬物に対する反応中の細胞外酸性化速度の微小変化をモニターする。この反応は試験対象分子の活性に比例する。

【0201】さらに別の例としては、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混

合物は、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性より高いキモトリプシンによる分解に対する抵抗性を好ましく有する。当業者により理解されるように、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むがこれに限定されない各種方法により測定される。

【0202】更に別の例としては、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物と同一の数平均分子量を有する薬物-オリゴマー結合体の多分散混合物の被験者間変動に比べて小さい被験者間変動を好ましく有する。当業者により理解されるように、10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物の数平均分子量及び多分散混合物の数平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィを含むが、これに限定されない各種方法により測定される。被験者間変動は当業者に理解される各種方法により測定することができる。被験者間変動は好ましくは次の様に計算される。用量反応曲線 (AUC) 下面積 (即ち、用量反応曲線とベースライン値との間の面積) を各被験者について決定する。全ての被験者に関する平均AUCは、各被験者のAUCを合計し、そして合計値を被験者数で除し決定される。次に各被験者について、被験者のAUCと平均AUC間の差の絶対値を決定する。得られた差の絶対値を次に合計して被験者変動を示す値を得る。低い数値ほど被験者間の変動が低いことを表し、高い値ほど被験者間変動が高いことを表す。

【0203】本発明の実施形態による10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の2又はそれ以上を有することが好ましい。より好ましくは、本発明の実施形態による10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の3又はそれ以上を有する。最適には、本発明の実施形態による10,000より大きな分散係数を有する薬物-オリゴマー結合体の混合物は上記改善特性の4つ全てを有する。

【0204】本発明の別の実施形態では、各結合体がオリゴマーに結合した薬物を含み、同一数のポリアルキレングリコールサブユニットを有する結合体混合物が提供される。

【0205】オリゴマーは当業者に理解されているようなポリアルキレングリコール成分を含む。好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は少なくとも2、3又は4個のポリアルキレングリコールサブユニットを有する。より好ましくは、ポリアルキレングリコール成分は